

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**“ANÁLISIS DE MUTACIONES EN LOS GENES QUE
CODIFICAN PARA PROTEÍNAS CARDIACAS EN TEJIDOS
DE INDIVIDUOS DIAGNOSTICADOS CON MUERTE
SÚBITA, POR EL DEPARTAMENTO DE MEDICINA LEGAL
DEL PODER JUDICIAL DE COSTA RICA, PERIODO 2010-
2014”**

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de
Posgrado en Ciencias Médicas para optar por el grado y título de
Maestría Académica en Ciencias Morfológicas Humanas

Maikel Vargas Sanabria

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2020

Dedicatoria:

A quien ha estado conmigo en las buenas y en las malas: Jessica

Agradecimientos:

A todos los que de una u otra manera hicieron posible este trabajo.

A la directora de la Escuela de Medicina Dra. Lizbeth Salazar Sánchez por impulsarme a finalizar esta tesis.

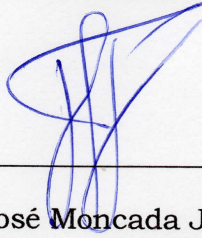
Al Dr. Juan José Madrigal Sánchez por la paciencia y dedicación para guiar y corregir esta obra.

Al Dr. Eduardo Induni López, quien amablemente accedió a ser lector de este trabajo.

A mis seres queridos que siempre han sido mi apoyo para concretar mis metas.

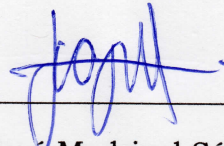
A mis compañeros y colegas del Departamento de Anatomía de la Universidad de Costa Rica, donde nació la idea de este Posgrado.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Ciencias Médicas de la Universidad de Costa Rica como requisito parcial para optar al grado y título de Maestría Académica en Ciencias Morfológicas Humanas”



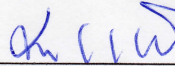
Dr. José Moncada Jiménez.

Representante del Decano del Sistema de Estudios de Posgrado



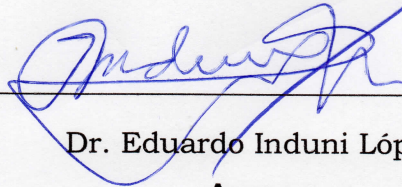
Dr. Juan José Madrigal Sánchez.

Director de Tesis



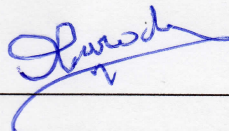
Dra. Lizbeth Salazar Sánchez.

Asesora



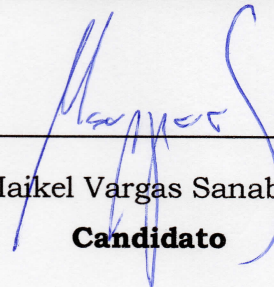
Dr. Eduardo Induni López.

Asesor



Dr. Oswaldo Alvarado Jiménez.

Representante de la Directora del Programa de Posgrado



Maikel Vargas Sanabria

Candidato

Tabla de Contenidos

Dedicatoria y agradecimientos	ii
Hoja de firmas de la Comisión de Estudios de Posgrado	iii
Tabla de contenidos	iv
Resumen	vi
Abstract	vii
Lista de cuadros	viii
Lista de gráficos	ix
Lista de abreviaturas	x
Capítulo 1: Introducción	1
Introducción	1
Objetivos general y específicos	3
Estado de la cuestión	4
Muerte súbita	4
Principales causas de muerte súbita por sistemas	10
Clasificación de acuerdo con los hallazgos de autopsia	14
Muerte súbita cardiaca	16
Capítulo 2: Procedimientos y metodología	23
Procedimientos y metodología	23
Diseño muestral	23
Criterios de inclusión	23
Criterios de exclusión	23
Procedimiento	24
Resultados esperados	26
Consideraciones éticas	28
Análisis estadístico	28

Capítulo 3: Resultados	29
Resultados	29
Capítulo 4: Discusión	46
Discusión	46
Capítulo 5: Conclusiones	51
Conclusiones	51
Bibliografía	54
Anexos	65

Resumen

En el presente trabajo se estudian todas las muertes súbitas cardíacas funcionales, es decir, que no tenían hallazgos morfológicos suficientes para sustentar una causa de muerte básica, antecedente y directa, que se produjeron en Costa Rica entre el 01 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2014. Se enfatiza que todas pues por ley debe practicársele autopsia médico legal a toda muerte súbita en el Departamento de Medicina Legal del Poder Judicial.

En esta población total se estudiaron tres de las mutaciones más frecuentes para poblaciones de origen hispánico de los genes que codifican canales iónicos de sodio y potasio, responsables de arritmias que provocan muerte súbita en personas sin antecedentes de enfermedad.

Se estudiaron las muertes súbitas con una edad de 30 años o menor para descartar otras causas de muerte súbita asociadas con el envejecimiento, como la aterosclerosis coronaria y los síndromes coronarios asociados.

Se encontraron causas inespecíficas como muerte súbita del lactante, hemorragia o edema pulmonar, en individuos de predominio masculino y sobre todo en menores de 5 años y en el grupo de 20 a 30 años.

De las mutaciones estudiadas no se encontró ningún portador en los 119 casos que cumplían los criterios de inclusión del estudio.

Este es un estudio piloto, que no cuenta con antecedentes en la literatura médica costarricense y que constituye una exploración preliminar, pues existen muchas más mutaciones responsables de muertes súbitas que se han descrito en la literatura mundial, por lo que a su vez, este trabajo podría servir como base -pues el material genético extraído se sigue preservando- para estudios futuros de nuevas mutaciones en los mismos genes, secuenciación total de los mismos o búsqueda de nuevos genes que justifiquen la injerencia genética en las muertes súbitas por arritmias letales.

Abstract

In this paper we study all sudden functional cardiac deaths, that is, they did not have sufficient morphological findings to support a cause of basic, antecedent and direct death, which occurred in Costa Rica between January 1, 2010 and 31 December 2014. It is emphasized that all, by law, should perform a forensic autopsy on any sudden death in the Department of Legal Medicine.

In this total population, three of the most frequent mutations were studied for populations of Hispanic origin of the genes that encode ionic channels of sodium and potassium, responsible for arrhythmias that cause sudden death in people without a history of disease.

Sudden deaths with an age of 30 years or less were studied to rule out other causes of sudden death associated with aging, such as coronary atherosclerosis and associated coronary syndromes.

Nonspecific causes were found, such as sudden infant death, hemorrhage or pulmonary edema, in male individuals and especially in children under 5 years of age and in the group of 20 to 30 years.

Of the mutations studied, no carrier was found in the 119 cases that met the study's inclusion criteria.

This is a pilot study, which does not have a background in the Costa Rican medical literature and constitutes a preliminary exploration, as there are many more mutations responsible for sudden deaths that have been described in the world literature, so in turn, this work could serve as a basis - because the extracted genetic material is still preserved - for future studies of new mutations in the same genes, total sequencing of them or search for new genes that justify genetic interference in sudden deaths from lethal arrhythmias.

Lista de Cuadros

Cuadro N°1 Distribución de autopsias medicolegales por año (2010-2014)	29
Cuadro N° 2 Muertes súbitas cardíacas funcionales en menores de 30 años (2010-2014)	29
Cuadro N° 3 Distribución por sexo de los casos en estudio del año 2010	30
Cuadro N° 4 Distribución etaria de los casos en estudio del año 2010	30
Cuadro N° 5 Causas de muerte de los casos en estudio del año 2010	31
Cuadro N° 6 Distribución por sexo de los casos en estudio del año 2011	32
Cuadro N° 7 Distribución etaria de los casos en estudio del año 2011	33
Cuadro N° 8 Causas de muerte de los casos en estudio del año 2011	34
Cuadro N° 9 Distribución por sexo de los casos en estudio del año 2012	35
Cuadro N° 10 Distribución etaria de los casos en estudio del año 2012	35
Cuadro N° 11 Causas de muerte de los casos en estudio del año 2012	36
Cuadro N° 12 Distribución por sexo de los casos en estudio del año 2013	37
Cuadro N° 13 Distribución etaria de los casos en estudio del año 2013	38
Cuadro N° 14 Causas de muerte de los casos en estudio del año 2013	39
Cuadro N° 15 Distribución por sexo de los casos en estudio del año 2014	40
Cuadro N° 16 Distribución etaria de los casos en estudio del año 2014	40
Cuadro N° 17 Causas de muerte de los casos en estudio del año 2014	41
Cuadro N° 18 Distribución por sexo de la totalidad de casos en estudio	42
Cuadro N° 19 Distribución etaria de la totalidad de casos en estudio	43
Cuadro N° 20 Causas de muerte de la totalidad de casos en estudio	44
Cuadro N° 21 Resultados de la extracción de ADN y de las mutaciones estudiadas para cada caso	65-69

Lista de Gráficos

Gráfico N°1 Distribución por sexo de los casos en estudio del año 2010_____	30
Gráfico N° 2 Distribución etaria porcentual de los casos en estudio año 2010____	31
Gráfico N° 3 Distribución porcentual de causas de muerte de los casos en estudio del año 2010_____	32
Gráfico N°4 Distribución por sexo de los casos en estudio del año 2011_____	33
Gráfico N° 5 Distribución etaria porcentual de los casos en estudio año 2011____	33
Gráfico N° 6 Distribución porcentual de causas de muerte de los casos en estudio del año 2011_____	34
Gráfico N°7 Distribución por sexo de los casos en estudio del año 2012_____	37
Gráfico N° 8 Distribución etaria porcentual de los casos en estudio año 2012____	36
Gráfico N° 9 Distribución porcentual de causas de muerte de los casos en estudio del año 2012_____	37
Gráfico N°10 Distribución por sexo de los casos en estudio del año 2013_____	38
Gráfico N° 11 Distribución etaria porcentual de los casos en estudio año 2013____	38
Gráfico N° 12 Distribución porcentual de causas de muerte de los casos en estudio del año 2013_____	39
Gráfico N°13 Distribución por sexo de los casos en estudio del año 2014_____	40
Gráfico N° 14 Distribución etaria porcentual de los casos en estudio año 2014____	41
Gráfico N° 15 Distribución porcentual de causas de muerte de los casos en estudio del año 2014_____	42
Gráfico N°16 Distribución por sexo la totalidad de casos en estudio_____	42
Gráfico N° 17 Distribución etaria porcentual de la totalidad de casos en estudio_	43
Gráfico N° 18 Distribución porcentual de causas de muerte de la totalidad de casos en estudio_____	44

Lista de Abreviaturas

A: adenina

ADN: Ácido desoxirribonucleico

Arg: arginina

ARN: ácido ribonucleico

C: citosina

G: guanina

FFPP: para tejidos embebidos en parafina

Gln: glutamina

INEC: Instituto Nacional de Estadística y Censos

Ms: milisegundos

PCR: reacción en cadena polimerasa

SCIJ: Sistema Costarricense de Información Jurídica

T: timina



Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Maikel Vargas Sanabria, con cédula de identidad 110790005, en mi condición de autor del TFG titulado “Análisis de mutaciones en los genes que codifican para proteínas cardíacas en tejidos de individuos diagnosticados con muerte súbita por el Departamento de Medicina Legal del Poder Judicial de Costa Rica, período 2010-2014”

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI ☒ NO * ☐

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Maikel Vargas Sanabria.

Número de Carné: 983835

Número de cédula: 110790005.

Correo Electrónico: mvargassa@gmail.com

Fecha: 23 de octubre de 2020

Número de teléfono: 88363996

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Dr. Juan José Madrigal Sánchez

MAIKEL VARGAS
SANABRIA
(FIRMA)

Firmado digitalmente
por MAIKEL VARGAS
SANABRIA (FIRMA)
Fecha: 2020.10.23
12:06:13 -06'00'

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

Capítulo 1: Introducción

En Costa Rica las muertes por enfermedad cardiovascular en los últimos años han ocupado el primer lugar en las causas de mortalidad general (Gómez, 2003; INEC, 2016), lo cual es una tendencia que ha prevalecido también en todo el mundo (Kumar et al, 2010).

La mayoría de estas muertes son producto de la cardiopatía isquémica -que a su vez se origina fundamentalmente en la aterosclerosis coronaria- la cual se manifiesta por infartos de miocardio, angina de pecho, cardiopatía isquémica crónica o muerte súbita cardíaca (Kumar et al, 2010). Es decir, la mayoría de las muertes por enfermedad cardiovascular son el resultado de procesos degenerativos, asociados con la edad, como la obstrucción de las arterias coronarias por placas de ateroma (Rubin y Strayer, 2012). Sin embargo, cuando una muerte súbita de origen cardiovascular se presenta en un individuo de corta edad y en la autopsia no se encuentran placas de ateroma que comprometan significativamente el lumen de las arterias coronarias, hay que pensar en los procesos no ateroscleróticos ligados a la muerte súbita cardíaca

Estas enfermedades incluyen, entre otras, anomalías arteriales coronarias o estructurales congénitas, estenosis de la válvula aórtica, prolapso de la válvula mitral, miocarditis, miocardiopatía dilatada o hipertrófica, hipertensión pulmonar, hipertrofia cardíaca por cualquier causa (como hipertensión arterial, por ejemplo), consumo de drogas como cocaína y metanfetaminas y arritmias cardíacas hereditarias o adquiridas (Kumar et al 2010). Todas estas enfermedades son demostrables morfológicamente, ya sea macro o microscópicamente; o por análisis de laboratorio en el caso de las drogas de abuso; excepto la última, que incluye a las enfermedades arritmogénicas primarias (Lehnhart et al, 2007) que se sospecha por signos indirectos en la autopsia por lo que se ha constituido en un verdadero diagnóstico de exclusión (Scheaff y Hopster, 2005) y que requiere para su confirmación procedimientos de biología molecular. Dentro de estas arritmias congénitas destacan el síndrome de QT largo, el síndrome de Brugada, el Síndrome del QT corto y la Taquicardia Ventricular Polimórfica Catecolaminérgica (Rubin y Strayer, 2012).

En los últimos años se ha demostrado que estos síndromes tienen un sustrato genético, fundamentalmente mutaciones en los canales iónicos que son responsables del flujo de iones entre el líquido extracelular e intracelular de los miocitos cardiacos y que su disfunción puede causar estos trastornos primarios del ritmo (Lieve y Wilde, 2015).

En Costa Rica no existen estudios que permitan determinar cuáles son las bases moleculares de las muertes que ocurren por arritmias congénitas, es decir, no se conoce la prevalencia de mutaciones específicas capaces de producir una muerte súbita cardíaca por esta causa, por lo que una investigación en este campo se hace necesaria.

En Costa Rica por ley (Reglamento de Autopsias Médico Legales y Hospitalarias, Decreto del 12 de marzo de 1987) a todas las muertes súbitas es necesario efectuarles autopsia médico legal (SCIJ, 1987) por lo que existen muestras de tejido de todos los individuos que fallecieron de esta forma. Aprovechando el acceso a estas muestras por parte del Departamento de Medicina Legal del Poder Judicial de Costa Rica es que se ha podido llevar a cabo este estudio, el cual será de gran beneficio en diversos ámbitos de la sociedad.

En primer lugar, epidemiológicamente, contribuirá a afinar el diagnóstico de enfermedades hereditarias capaces de provocar arritmias letales, con el consecuente consejo genético que se puede derivar de este hecho para los familiares. En segundo lugar, generará conocimiento para docencia y para ayudar al diagnóstico de los portadores de estos padecimientos; y en tercer lugar establecerá las bases y parámetros para efectuar pruebas moleculares en autopsias médico legales (Sarquella-Brugada et al, 2016) u hospitalarias que no consigan aclarar morfológicamente la causa de muerte súbita cardíaca, para brindar un diagnóstico mucho más preciso. Todo lo anterior en aras también de reafirmar el compromiso de la Universidad de Costa Rica con el mantenimiento del bienestar de la sociedad costarricense.

Objetivos

General

Analizar mediante técnicas de biología molecular, muestras de tejido de los individuos que sufrieron muerte súbita cardíaca que presentaron pocas alteraciones morfológicas en la autopsia médico legal en el periodo 2010 a 2014 en Costa Rica. Se buscan variantes de los genes SCN5 y KCN (Behere y Weindling, 2015) frecuentemente implicados en patologías capaces de generar arritmias primarias letales.

Específicos

- ✓ Establecer la población que ha sufrido muerte súbita cardiovascular funcional en Costa Rica en el período entre el 01 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2014.
- ✓ Seleccionar los casos de individuos menores de 30 años fallecidos en dichas circunstancias para aplicarles pruebas moleculares específicas para las mutaciones más frecuentemente descritas.
- ✓ Determinar la existencia de mutaciones de los genes SCN5 y KCN (2) implicados en canalopatías congénitas letales.
- ✓ Comparar los resultados obtenidos en Costa Rica con la situación en Latinoamérica y el resto del mundo en cuanto a mutaciones de estos genes en los casos de muerte súbita cardíaca funcional.
- ✓ Generar indicaciones precisas de pruebas moleculares en las autopsias médico legales u hospitalarias para confirmar o descartar estas mutaciones.

Estado de la cuestión

Muerte Súbita

Introducción

La Muerte Súbita es un concepto eminentemente médico legal, pues se ha definido tanto en función de los avances médicos de cada época como de la normativa jurídica de cada país o estado donde se conceptualice. Para efectos de esta investigación se avanzará de lo general a lo particular, hasta llegar a delimitar el concepto que interesa: “Muerte Súbita Cardíaca funcional por arritmias hereditarias primarias”.

Aspectos históricos

El fenómeno de la muerte súbita se ha descrito desde tiempos tan remotos como los de la civilización egipcia, los pasajes bíblicos (De Teresa y Adamuz, 2005) y de una manera más precisa en la Antigua Grecia con el mito de Feidíppides (también conocido como Fidíppides o Filíppides) (De Teresa y Adamuz, 2005; Cruz, Hernández y Borja, 2005). En el año 490, a.C., un ejército ateniense comandado por Milcíades derrotó a los persas en la llanura de Maratón. Para darles a sus coterráneos la noticia de este triunfo, fue enviado de Maratón a Atenas el joven soldado ateniense Feidíppides quien corrió aproximadamente 42 kilómetros, y murió por esfuerzo excesivo o golpe de calor al llegar a Atenas después de gritar: “¡νενικικαμεν!” traducido como ¡Regocijémonos!, ¡Triunfamos! (Cruz, Hernández y Borja, 2005). Originando de paso también el concepto actual de maratón.

Aspectos conceptuales

De acuerdo con el Diccionario de la Real Academia Española, la palabra “súbito” se define en su función de adjetivo como “improvisto, repentino, precipitado, impetuoso o violento en las obras o palabras”. En su función de adverbio lo consigna como “de repente, súbitamente” (DRAE, 2017). De manera que en el lenguaje popular las palabras “súbito”, “repentino”, “inesperado” e “improvisto”,

cuando se refieren a un concepto como la muerte, son sinónimos. Sin embargo, cuando se profundiza en una disciplina donde la muerte es uno de los principales tópicos de estudio, como la Patología Forense, surgen variaciones conceptuales con dichos adjetivos.

En primer lugar, en la escuela médico legal costarricense se ha insistido en la diferencia entre muerte súbita y muerte repentina. La primera se define como el deceso que se manifiesta de modo brusco e inesperado en un individuo en aparente buen estado de salud. La segunda se entiende como aquella muerte que sobreviene en forma brusca en un individuo que padece una enfermedad crónica conocida, cuyo desenlace fatal era de esperar (Vargas-Alvarado, 1999). En la teoría parecen definiciones claras y excluyentes, sin embargo, en la práctica sus límites pueden resultar difusos. Por ejemplo, en el caso de la epilepsia, se trata de una enfermedad crónica que puede ocasionar la muerte de manera inesperada, ante lo que surge la dicotomía de clasificarla como súbita o como repentina de acuerdo con las definiciones expuestas. Para la primera alternativa (muerte súbita) tiene a su favor que el fallecimiento no es uno de los desenlaces habituales de esta enfermedad, sin embargo, es polémico afirmar que el portador de este padecimiento está en aparente buen estado de salud, pues para él y sus allegados que conocen su patología de fondo no es así. Para la segunda alternativa (muerte repentina) tiene a su favor que se trata de una enfermedad crónica, pero tiene en contra que su desenlace fatal era de esperar, pues estadísticamente tampoco es así. Con base en casos como el expuesto convendrá ir afinando este concepto.

La escuela española define la muerte súbita (en el adulto) como aquella muerte imprevista, en apariencia de causa natural, pero de patología desconocida, habitualmente rápida, que puede ser, en todo caso, sospechosa de haber tenido una causa violenta. Es preciso subrayar que la causalidad violenta no es más que una posibilidad lejana, pero a pesar de todo admisible (Villanueva, 2004). También se mencionan conceptos como la *muerte sin asistencia médica*, que se refiere a aquellas personas que por diversas circunstancias no han recibido atención médica reciente y fallecen, lo que dificulta extenderles su certificado de defunción. Otro de estos conceptos es la *muerte en el curso de un proceso de evolución atípica* que es la que tiene lugar durante una enfermedad cuya extraña evolución clínica,

culminada por el deceso, puede sugerir al médico tratante la posibilidad de un origen no natural y, en concreto, una intoxicación; es decir, patologías en las cuales en su historia natural la muerte es un desenlace muy infrecuente. Se hace además una sutil diferencia entre muerte súbita y muerte inesperada, otorgándole a la primera más importancia al factor cronológico, o sea, a la velocidad de instauración y en la segunda más importancia al factor sorpresivo.

En la literatura inglesa se habla de muerte súbita e inesperada, haciendo la salvedad que una muerte súbita no es por lo general inesperada y una muerte inesperada no es por lo común súbita, pero a menudo, ambas están en combinación (Knight, 1999). Resulta importante recalcar que en la escuela norteamericana no existe diferencia entre muerte súbita y repentina, pues se utilizan indistintamente los adjetivos “*sudden*” y “*unexpected*”, traducidos literalmente como súbito e inesperado, para referirse sin hacer diferencia alguna a los dos fenómenos (Di Maio y Di Maio, 2001).

En la bibliografía argentina se hace diferencia entre los conceptos de muerte súbita, definida como “el óbito de aparición brusca e inesperada, en plena salud o cuando el individuo padecía una determinada patología ignorada por él o sus deudos” y el de muerte inesperada “aquella provocada por una determinada patología cuyo pronóstico no hacía presumir el óbito prematuro” (Patitó, 2003). Al asimilar estas definiciones se observa que coinciden vagamente con la noción de muerte súbita y repentina que se maneja en la literatura de nuestro país, sin embargo, se convierten en un verdadero juego de palabras, puesto que como se dijo al principio los adjetivos súbito, repentino e inesperado son sinónimos en el lenguaje popular. La propia definición de muerte súbita de Patitó no está exenta de esta terminología: “aquella muerte de causa natural que ocurre en una persona de más de un año de vida, en forma inesperada o imprevista, con una manera repentina de instalación y desenlace cuya sintomatología prodrómica no se prolonga por más de una hora después de su comienzo” (Patitó, 2003). Resalta en esta conceptualización la delimitación etaria, etiológica y temporal pues excluye de esta definición a los menores de un año, a las causas violentas y a las muertes cuya sintomatología sobrepase una hora, respectivamente.

Existen otras definiciones mucho más amplias de muerte súbita como la de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que la considera como aquella que ocurre en las primeras 24 horas después de acaecidos los síntomas (Saukko y Knight, 2004), sin embargo, por su amplitud y por su carácter general, no enfocado a la Medicina Legal, resulta impráctico aplicarla en esta disciplina y en la presente investigación.

Variables que considerar para la elaboración de un concepto integral de muerte súbita

De acuerdo con las definiciones anteriores, el concepto de muerte súbita es muy inconstante, incluso dentro de la literatura de un mismo país, por ello debe delimitarse basándose en algunas de las variables que se mencionan en dichos conceptos.

Tiempo

El factor cronológico oscila entre el concepto de muerte instantánea de la literatura costarricense (Vargas Alvarado, 1999) a las 24 horas de la OMS (Saukko y Knight, 2004).

Circunstancias

Dentro de esta variable se incluyen situaciones tales como si el individuo fue encontrado fallecido. Este hecho no permite establecer la duración de los síntomas antes de su muerte y solo permite hacer una aproximación de la misma de acuerdo con la causa de muerte diagnosticada. De ese modo, dicha causa permitirá clasificar o no a la muerte como súbita.

También, pueden incluirse aquí circunstancias como si recibió o no atención hospitalaria, pues para efectos de la realización de una autopsia, si en el hospital se logra diagnosticar la causa de muerte, aunque la patología tenga poco tiempo de instaurada, no sería un caso tributario de autopsia médico legal, como por

ejemplo un aneurisma sacular roto que permanezca hospitalizado por algún corto período, pero que sus efectos ya hayan sido visualizados por algún estudio imagenológico como una tomografía computarizada (TAC) o una resonancia magnética nuclear (RMN).

Es importante también mencionar la legislación de cada país, pues en Costa Rica de acuerdo con el Reglamento de Autopsias Médico Legales y Hospitalarias (SCIJ, 1987), a toda muerte súbita se le debe efectuar autopsia médico legal, aunque en dicha normativa, este tipo de muerte no está definida explícitamente.

También se debe hacer referencia al carácter sorpresivo de la muerte, pues si el sujeto aparentaba estar sano o desconocía que era portador de una enfermedad potencialmente letal, evidentemente se trata de una muerte súbita. Pero, en otros casos, dependiendo de la patología que sufra el individuo, estadísticamente tiene mayores o menores probabilidades de un desenlace fatal, por lo que hay que delimitar esto claramente para saber si dicho desenlace es esperado o no, como en la epilepsia. Lo anterior porque el concepto de “esperado” se torna difuso si no se define en términos objetivos.

Otra circunstancia que debe tomarse en cuenta es la actitud temeraria del médico tratante que se atreve a certificar este tipo de muerte. Esto depende de varios factores: sus conocimientos sobre la patología del paciente, el seguimiento del caso y su formación médico legal, por ejemplo. Sin embargo, por las características propias de la muerte súbita nunca debería certificarse, primero porque por su carácter sorpresivo y rápido no se puede establecer con certeza la causa de la muerte; y segundo, como se mencionó antes, en nuestro país la legislación es clara en cuanto a que se debe practicar autopsia médico legal en todas las muertes de este tipo.

Por último, resulta necesario conocer los antecedentes del individuo para establecer si se trató de un deceso súbito, pues la mayoría de las definiciones incluyen el hecho de saber si el paciente era conocido sano o si era portador de una patología cuya fatalidad no era de esperar, o, por el contrario, si era portador de una enfermedad de mal pronóstico debidamente diagnosticada.

Edad

Algunos autores la clasifican por edad como muerte súbita del lactante y muerte súbita del adulto (Villanueva, 2004), otros para definirla excluyen grupos etarios (Patitó, 2003). La mayoría no menciona esta variable en las definiciones.

Etiología

Hay quienes son tajantes en afirmar que la muerte súbita sólo puede ser por causas naturales (Patitó, 2003), otros contemplan la posibilidad remota de origen violento (Villanueva, 2004) y por último, definiciones como la utilizada en Costa Rica (individuo en aparente buen estado de salud) (Vargas-Alvarado, 1999) dejan abierta la posibilidad de que algunos traumatismos con efectos letales diferidos y períodos asintomáticos como la hernia diafragmática traumática (Vargas y Flores, 2007) y los hematomas subdurales secundarios a traumas mínimos en poblaciones especialmente susceptibles como los ancianos, puedan eventualmente ser clasificados como muertes súbitas de origen traumático.

Hacia un concepto integral de muerte súbita

Tratando de integrar y sintetizar las diferentes variables expuestas en las definiciones estudiadas, se ha propuesto la siguiente definición integral de muerte súbita (Vargas-Sanabria, 2009, I Parte):

“Se puede definir la muerte súbita como aquel deceso de causa no violenta ya sea que sucede sorpresiva y rápidamente -en el orden de minutos o pocas horas- antes de lograr recibir atención hospitalaria que permita establecer un diagnóstico preciso; o bien, que se encuentre fallecido, a un individuo en aparente buen estado de salud previo, o portador de una patología aguda o crónica cuyo desenlace fatal era altamente improbable, haciéndola imposible de certificar por el médico tratante”

Sin pretender que sea una definición completa, la anterior resulta pragmática, pues se adapta a diferentes situaciones como la muerte súbita del lactante y la muerte

súbita de los deportistas (Valerio, Reyes y Escobar, 1998), subdivisiones específicas de este tipo de decesos, y abarca circunstancias que no se han abordado en definiciones previas como el hecho de encontrar fallecido a un individuo en aparente buen estado de salud previo o el hecho de no recibir atención hospitalaria.

Aspectos epidemiológicos

Dependiendo del intervalo de tiempo considerado para cualificar una muerte como súbita, ésta representa entre el 12 y 32 % de los fallecimientos de causa natural en las sociedades industrializadas y entre el 50 y el 66 % de las debidas a aterosclerosis. A continuación, se analizarán las principales características epidemiológicas de la muerte súbita (Villanueva, 2004):

1. Edad: la máxima incidencia de muerte súbita en el adulto está entre los 45 y 75 años, especialmente concentrado entre los 60 y los 65.
2. Género: hay una notable preferencia por los varones con una incidencia de tres a siete veces mayor que la observada en las mujeres.
3. Ritmos circadianos: se ha asociado una mayor incidencia de muerte súbita por la mañana.
4. Factores de riesgo modificables:
 - a. Hipertensión arterial: cifras ligeramente elevadas de hipertensión arterial son suficientes para duplicar el riesgo de muerte súbita.
 - b. Tabaquismo: aumenta el riesgo de muerte súbita especialmente en varones.
 - c. Obesidad: incrementa por sí mismo el riesgo de muerte súbita e indirectamente al favorecer otros factores como hipertensión arterial y sedentarismo.
 - d. Actividad física: muerte súbita durante el ejercicio.
 - e. Enfermedad aterosclerótica coronaria.

Principales causas de Muerte Súbita por sistema

A continuación, se mencionarán las principales causas de muerte súbita agrupadas por sistemas (Di Maio y Di Maio, 2001), dejando de últimas las de origen

cardiovascular pues por la naturaleza de este trabajo esta categoría requiere un análisis más profundo.

Sistema nervioso central

Existe literatura en Costa Rica que ha determinado que las causas más frecuentes de muerte súbita de origen neuropatológico son las siguientes (Vargas- Sanabria, 2009, II Parte):

- ✓ Aneurismas saculares rotos
- ✓ Malformaciones vasculares rotas
- ✓ Hematomas intraparenquimatosos de probable etiología hipertensiva
- ✓ Epilepsia
- ✓ Leptomeningitis aguda purulenta
- ✓ Tumores cerebrales

Sistema respiratorio

Las causas respiratorias de muerte súbita son poco frecuentes, sin embargo, las siguientes entidades pueden originarla:

- ✓ Epiglotitis aguda
- ✓ Tromboembolismo pulmonar
- ✓ Asma
- ✓ Neumonía
- ✓ Hemoptisis en tuberculosis y tumores (Patitó, 2003)
- ✓ Neumotórax espontáneo (Villanueva, 2004)
- ✓ Neumotórax espontáneo del recién nacido
- ✓ Hipertensión pulmonar primaria (Patitó, 2003; Villanueva, 2004; Kumar et al, 2010)

Sistema digestivo y glándulas anexas

Son también infrecuentes, sin embargo, en la actualidad se ven principalmente casos de:

- ✓ Ruptura de várices esofágicas (comúnmente hacia la luz del esófago o rara vez dando lugar a un hemoperitoneo agudo espontáneo (Vargas y Flores, 2006))
- ✓ Hemorragia masiva de úlcera duodenal
- ✓ Peritonitis aguda
- ✓ Pancreatitis aguda
- ✓ Hepatitis fulminante
- ✓ Vólvulos (Patitó, 2003)
- ✓ Trombosis mesentérica (Vargas-Alvarado, 1999; Knight, 1999) e infarto intestinal (Villanueva, 2004)

Sistema endocrino

En este caso las glándulas suprarrenales son las que originan patologías potencialmente letales de presentación súbita como:

- ✓ Hemorragia bilateral de la corteza suprarrenal en sepsis (síndrome de Waterhouse-Friderichsen)
- ✓ Feocromocitoma no diagnosticado secretor de catecolaminas que precipiten una arritmia cardíaca

Además:

- ✓ Diabetes mellitus (debut con coma hipoglicémico)
- ✓ Hipoglicemia (Patitó, 2003)
- ✓ Hipotiroidismo (Patitó, 2003)

Sistema hematopoyético

También constituye el origen de algunas patologías que muy infrecuentemente causan muerte súbita (Patitó, 2003):

- ✓ Drepanocitosis
- ✓ Ruptura esplénica en pacientes con leucemia no diagnosticada

Sistema reproductor femenino

Se han descrito principalmente (Patitó, 2003):

- ✓ Embarazo ectópico roto
- ✓ Embolia de líquido amniótico
- ✓ Ruptura uterina (Vargas-Alvarado, 1999)

Sistema cardiovascular

Por mucho, las causas cardiovasculares de muerte súbita son las más importantes en Costa Rica y en general en el hemisferio occidental, dada la alta prevalencia de patología cardíaca en los últimos tiempos. Se ha dicho que hablar de decesos súbitos es casi sinónimo de hacerlo de la muerte súbita de origen cardíaco (Villanueva, 2004). Se ha observado que este tipo de muerte está relacionado con el ciclo circadiano, pues la mayoría ocurren en horas de la madrugada y de la mañana, lo cual se ha intentado asociar al incremento del tono simpático que puede predisponer a arritmias cardíacas (Villanueva, 2004; Di Maio y Di Maio, 2001).

Las principales patologías cardiovasculares que pueden originar una muerte súbita son:

- ✓ Cardiopatía isquémica (Villanueva, 2004; Kumar et al, 2010; Rubin y Strayer, 2012)
- ✓ Infarto del miocardio roto (Knight, 1999)
- ✓ Ateroesclerosis coronaria
- ✓ Puentes miocárdicos (mal llamados puentes coronarios)
- ✓ Aneurismas disecantes de las coronarias
- ✓ Espasmo coronario
- ✓ Cardiopatía hipertensiva
- ✓ Cardiomiopatía (dilatada, hipertrófica y restrictiva-obliterativa) (Sanbe,

2013)

✓ Enfermedad valvular (estenosis aórtica [Villanueva, 2004], prolapso mitral –que puede ser por ruptura del músculo papilar- [Knight, 1999], valvulitis bacteriana aguda)

✓ Anomalías congénitas de las arterias coronarias

✓ Miocarditis

✓ Enfermedades infiltrativas: sarcoidosis, amiloidosis (Villanueva, 2004)

✓ Fibrosis miocárdica (Knight, 1999)

✓ Disección aórtica

✓ Anafilaxia (Patitó, 2003)

✓ Vasculitis como en la enfermedad de Kawasaki (Villanueva, 2004) y la arteritis de Takayasu (Vargas y Valerio, 2007)

✓ Anomalías del sistema de conducción como vías accesorias y tumores como el mesotelioma o tumor quístico del nodo auriculoventricular (Villanueva, 2004)

✓ Displasia fibromuscular, también conocida como displasia arritmogénica del ventrículo derecho o enfermedad de Uhl (Villanueva, 2004; Valerio, Reyes y Escobar, 1998)

Clasificación de la muerte súbita de acuerdo con los hallazgos de autopsia

Después de realizada la autopsia, los hallazgos permiten clasificar la muerte súbita de la siguiente manera:

1. Lesional: los hallazgos explican con seguridad la muerte.
2. Funcional con base patológica: los hallazgos pueden matar o dejar seguir al individuo con vida. Por ejemplo, una aterosclerosis coronaria de grado no crítico.
3. Muertes súbitas funcionales: los hallazgos de autopsia son negativos o inespecíficos. Como por ejemplo en la epilepsia, en la muerte por inhibición y en el síndrome de muerte súbita del lactante.

Por lo anterior, los antecedentes personales patológicos y las circunstancias de muerte son muy importantes al investigar un deceso de este tipo (Villanueva, 2004).

Muertes súbitas funcionales:

Muerte por inhibición

Es un tipo de muerte súbita que sobreviene ante un estímulo periférico relativamente simple y por lo común inocuo. El estímulo puede consistir en un traumatismo mínimo o una irritación periférica leve. La muerte ocurre en pocos minutos. Su incidencia es excepcional y su diagnóstico se hace por exclusión (Vargas-Alvarado, 1999).

Muerte súbita del lactante

Se define como el deceso de un niño menor de un año cuyas causas permanecen desconocidas después de una completa investigación post mórtem (Sarquella-Brugada et al, 2016).

En lactantes pueden ocurrir muertes súbitas de causas demostrables, como una infección (meningitis, encefalitis) o una patología congénita (malformación, error congénito del metabolismo) que se descompensen súbitamente.

Sin embargo, cuando no se puede explicar anatomopatológicamente la muerte se clasifica como un síndrome de muerte súbita del lactante, que se ha conceptualizado de una forma más completa como “la muerte súbita de un niño menor de un año que permanece sin explicación después de la realización de una completa investigación *post-mortem* incluyendo la autopsia, examen del lugar del fallecimiento y revisión de la historia del caso.” (Villanueva, 2004).

Muerte súbita por epilepsia

La muerte súbita por epilepsia, que es otra de las muertes denominadas funcionales por los hallazgos inespecíficos o ausentes de autopsia (Vargas-Sanabria, 2009, I Parte).

Muerte Súbita Cardíaca

Se define como un fallecimiento imprevisto por causas cardíacas en individuos sin ninguna cardiopatía sintomática o de manera inmediata tras su comienzo (normalmente en el plazo de 1 hora) (Kumar et al, 2010). Es una importante causa de mortalidad en todo el mundo, con un rango de incidencia de entre 1:1000 a 1:3000 individuos por año en la población general (Vatta y Spoonamore, 2015). Sólo en los Estados Unidos provoca alrededor de 300 000 muertes por año (George, 2014).

Estas muertes tienen en común un mecanismo final de taquiarritmia ventricular mortal como la taquicardia y la fibrilación ventricular, sin embargo, su causa difiere de acuerdo con el grupo etario que se estudie (Rubin y Strayer, 2012). Conforme disminuye la edad del paciente, las causas no ateroscleróticas de muerte súbita se convierten en cada vez más probables (Liberthson, 1996; Futterman y Myerburg, 1998). Los sujetos menores de 35 años tienen como causa principal la miocardiopatía hipertrófica (48 %), seguida de hipertrofia idiopática del ventrículo izquierdo, malformaciones coronarias (14 %), cardiopatía coronaria (10%) y ruptura aórtica (7 %), con sólo un 3 % que queda sin explicación. Por otra parte, en el grupo de mayores de 35 años la cardiopatía coronaria tiene una predominancia significativa (80 %), seguida en proporciones iguales por la miocardiopatía hipertrófica, la enfermedad cardíaca valvular, el prolapso de la válvula mitral y el grupo “sin explicación” (5 % cada uno) (Rubin y Strayer, 2012).

Hablando en general, la muerte súbita cardíaca suele ser la consecuencia de una arritmia letal en el marco de una cardiopatía isquémica (Kumar et al, 2010). Precisamente se afirma que la isquemia miocárdica aguda es el desencadenante más habitual de una arritmia mortal (Hukuri et al, 2001).

En la autopsia, el corazón de la víctima de muerte súbita suele mostrar alteraciones estructurales del miocardio, que podrían crear el sustrato anatómico de arritmias. Estos cambios pueden estar localizados (por ejemplo, infartos de miocardio resueltos o aneurismas del ventrículo izquierdo) o difusos (como hipertrofia de miocitos cardíacos y fibrosis intersticial). Cuando existe este sustrato anatómico

demostrable en la autopsia, ya sea macro o microscópicamente se está en presencia de una muerte súbita cardíaca estructural. Caso contrario el de los pacientes que presentan “trastornos eléctricos primarios”, los más importantes de ellos son las “canalopatías” (Kumar et al, 2010), es decir, enfermedades genéticas en las que hay mutaciones en los genes que codifican para las proteínas que constituyen los canales de sodio, potasio y calcio, responsables de diversos síndromes de muerte súbita que aunque son raros, han permitido conocer más en profundidad los mecanismos moleculares de las arritmias mortales (Rubin y Strayer, 2012). En estos casos, como las muertes súbitas funcionales descritas anteriormente, los hallazgos de autopsia son mínimos e inespecíficos (Dettmeyer, 2011). Bajo estas condiciones, se podría clasificar estos decesos como muerte súbita cardíaca funcional.

Se ha descrito que aproximadamente un 15 % de las muertes súbitas cardíacas en menores de 40 años se explica molecularmente como una mutación capaz de generar una arritmia primaria (Cann et al, 2016). Otra literatura menciona los casos funcionales como responsables de menos del 3 % de este tipo de muerte (Rubin y Strayer, 2012).

Canalopatías

Son trastornos de los canales iónicos de la membrana celular y pueden ser hereditarias o adquiridas. Los canales iónicos son proteínas transmembrana que forman poros que permiten que los iones, principalmente sodio, potasio, calcio y cloruro entren y salgan de la célula. Se trata de funciones decisivas para muchos procesos fisiológicos como el control del latido cardíaco, la contracción y relajación musculares y la regulación de la secreción de insulina en las células beta del páncreas. Por ejemplo, la activación e inactivación de los canales de sodio y potasio forma el potencial de acción de las neuronas, y los canales de calcio son importantes para la contracción y relajación de los músculos cardíaco y esquelético (Rubin y Strayer, 2012). Se sabe que las mutaciones en más de 60 genes de canales de iones provocan numerosas enfermedades, entre ellas arritmias cardíacas, por ejemplo, los síndromes de QT largo, QT corto, de Brugada y la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (Arking y Sotoodehnia, 2012).

Arritmias congénitas capaces de provocar una muerte súbita cardíaca funcional

Las irregularidades eléctricas fundamentales del corazón que predisponen a una muerte súbita cardíaca son el síndrome del QT largo, el síndrome de Brugada, el síndrome del QT corto, la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, el síndrome de Wolff-Parkinson-White, el síndrome de disfunción sinusal y la enfermedad aislada de la conducción cardíaca (Sarkozy y Brugada, 2005).

La única manera de lograr un diagnóstico de certeza en estos síndromes son las pruebas genéticas que se efectúan en las personas con antecedentes familiares positivos o una arritmia no letal sin explicación (Kumar et al, 2010). Su importancia radica en que pueden facilitar los fundamentos que permitan intervenir a los miembros supervivientes de su familia (Roberts, 2006).

Hay tres mecanismos generales en estas patologías: repolarización anormal (síndromes de QT largo, QT corto y Brugada), conducción ventricular lenta (síndrome de Brugada) y homeostasis aberrante del calcio intracelular (taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica) (George, 2013; Behere y Weindling, 2015). Estos desórdenes se piensa que son causados por mutaciones en genes involucrados en la génesis, propagación y repolarización de la señal eléctrica, que producen alteraciones de la morfología y medidas electrocardiográficas y que codifican para subunidades de canales iónicos cardíacos, aunque se piensa que otros relacionados con el tráfico de los canales iónicos y el metabolismo del calcio podrían estar involucrados (Ackerman, 2005; Antzelevitch, 2006; Antzelevitch et al, 2007; Bjerregaard y Gusk, 2005; London et al, 2007; Mohamed et al, 2007). Es decir, estos genes son responsables de codificar proteínas que forman subunidades de canales iónicos o proteínas que interactúan directamente con ellos (George, 2013).

Síndrome del QT largo

Se define como un alargamiento del intervalo QT y alteraciones de la onda T del electrocardiograma unidos a antecedentes de síncope y arritmias ventriculares o asociados a muerte súbita. Se han descrito más de 10 tipos diferentes de síndrome de QT largo congénito. La mayoría son causados por pérdida de mutaciones funcionales en los genes que codifican las proteínas que forman diversos canales de potasio (Rubin y Strayer, 2012). Las más habituales asientan en el gen encargado de codificar KCNQ1 y determinan una reducción de las corrientes de potasio (Kumar et al, 2010). La segunda más grande proporción de síndromes de QT largo se produce por mutación del gen KCNH2 (Robyns et al, 2015), que codifica la subunidad alfa del canal de potasio responsable de una de las corrientes de la repolarización (George, 2013). La pérdida de la función alarga la repolarización del potencial de acción cardíaco (con lo que aumenta el intervalo QT en el electrocardiograma, de ahí su nombre), favoreciendo arritmias al aumentar el umbral posterior a la despolarización. (Rubin y Strayer, 2012). El síndrome del QT largo también puede ser causado por mutaciones de ganancia de función en el SCN5A (Van Norstrand et al, 2008; Cheng et al, 2011), el gen que codifica la proteína que constituye la subunidad alfa del canal cardíaco de sodio (Arking y Sotoodehnia, 2012). Estas mutaciones alargan el intervalo QT al permitir la salida de la corriente de despolarización durante la repolarización (Rubin y Strayer, 2012). Las mutaciones de siete genes diferentes permiten explicar la mayoría de los casos de síndrome del QT largo. Las más habituales asientan en el gen encargado de codificar KCNQ1 y determinan una reducción de las corrientes de potasio (Kumar et al, 2010)

Síndrome del QT corto

Se define como un intervalo QT igual o menor a 330 milisegundos (ms) en ausencia de taquicardia o bradicardia. Los pacientes tienen un mayor riesgo de fibrilación auricular, fibrilación ventricular y muerte súbita cardíaca (Lieve y Wilde, 2015). El síndrome del QT corto es mucho más raro que el largo, pero los genes implicados en su origen son prácticamente los mismos (George, 2013).

Síndrome de Brugada

Se trata de una enfermedad autosómica dominante presente en un corazón anatómicamente sano en el cual hay elevación característica del segmento ST en las derivaciones precordiales derechas, bloqueo de rama derecha y tendencia a arritmias potencialmente mortales. En el 25 % de los casos se identifica pérdida de mutaciones en el gen SCN5A (Rubin y Strayer, 2012).

Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica

En esta enfermedad, las arritmias y la muerte súbita se presentan en respuesta a la elevación de catecolaminas que acompaña al ejercicio o al estrés emocional. Se relaciona con mutaciones en los genes que codifican las proteínas involucradas en la regulación de la homeostasis intracelular de calcio y del acoplamiento de las funciones de excitación-contracción como RyR2 y calsecuestrina. Estas mutaciones propician la salida de calcio desde el retículo sarcoplásmico, lo que da como resultado arritmias desencadenadas por corrientes post despolarización (Rubin y Strayer, 2012).

Mutaciones de proteínas sarcoméricas

El otro gran grupo de enfermedades hereditarias capaces de provocar una muerte súbita son las mutaciones de las proteínas sarcoméricas, sin embargo, pertenecen al grupo de muerte súbita estructural porque producen alteraciones anatomo-patológicas que permiten sospecharlas desde el momento de la autopsia.

El principal origen de las alteraciones miocárdicas estructurales primarias que llevan a la muerte súbita a un individuo joven son las mutaciones de los genes que codifican las proteínas sarcoméricas, sobre todo miosina y troponina (Roma-Rodriguez y Fernandes, 2014; Kumar, 2010; Roberts, 2002; Ojala et al, 2016), no sólo en humanos, sino también en animales (Kittleson, 2015; Martins et al, 2015). En estos casos ocurre hipertrofia, es decir, aumento de las dimensiones y grosor de las paredes del corazón, por lo que puede diagnosticarse durante la

autopsia la mayoría de las veces (Kumar, 2010), excepto que se trate de una condición muy incipiente. También destaca la entidad llamada precisamente cardiomiopatía hipertrófica. El término cardiomiopatía se utiliza para describir la enfermedad del corazón originada por una anomalía primaria del miocardio (Richardson et al, 1996; Sanbe, 2013). Dentro de ellas se destacan la cardiomiopatía dilatada (Sanbe, 2013) y la hipertrófica por su origen genético. De ellas es la cardiomiopatía hipertrófica, que se ha denominado también como estenosis subaórtica hipertrófica idiopática y cardiomiopatía obstructiva hipertrófica, la que se origina en un 100 % de los casos por alteraciones del ADN. Se caracteriza por hipertrofia miocárdica, llenado diastólico anormal y, en alrededor de la tercera parte de los casos, obstrucción intermitente del flujo de salida ventricular (Kumar, 2010). Para hacer el diagnóstico de esta cardiomiopatía primero deben descartarse otras causas de hipertrofia mucho más comunes (cardiopatía hipertensiva, estenosis aórtica valvular o subvalvular congénita), así como otras menos frecuentes (amiloidosis cardíaca, hipertrofia septal subaórtica relacionada con la edad). En la autopsia se sospecha por el engrosamiento del tabique interventricular, la mayoría de las veces sin engrosamiento de la pared libre del ventrículo izquierdo (hipertrofia asimétrica), aunque en aproximadamente 10 % de los casos hay aumento de las dimensiones de todas las paredes del ventrículo izquierdo. También se observan alteraciones histopatológicas (Kumar et al, 2010), pero el diagnóstico definitivo debe ser genético. Su causa es la mutación en cualquiera de los múltiples genes que codifican proteínas componentes del sarcómero (Seidman y Seidman, 2001; Roberts y Sigwart, 2001; Maron, 2002). La mayoría de los casos son familiares y el patrón de transmisión es autosómico dominante con expresión variable. Las mutaciones más comunes que se han encontrado son las del gen de la cadena pesada de la beta miosina (alrededor de 35 %), la proteína C de unión a la miosina (aproximadamente 15 %) y la troponina T (aproximadamente 15 %), las cuales representan entre 70 a 80 % de todos los casos de cardiomiopatía hipertrófica. La sustitución del aminoácido 403 (Arg Gln) en la cadena pesada de beta-miosina) es la mutación encontrada con más frecuencia y se ha descrito en múltiples familias (Kumar et al, 2010). La expresión de las mutaciones que causan la cardiomiopatía dilatada es variable, produciendo cuadros clínicos que van desde pacientes asintomáticos hasta muerte súbita e insuficiencia cardíaca congestiva terminal. Por ello, algunas investigaciones han enfocado su estudio en el ácido ribonucleico (ARN) en vez del ADN (Borchert et al, 2010; Tripathi et al, 2011; y Brenner et al, 2014)

o en la traducción funcional de las proteínas anómalas (Kraft et al, 2013). Sintetizando, el diagnóstico genético de esta patología es difícil por la gran cantidad de mutaciones que son capaces de originarla (Roma-Rodrigues y Fernandes, 2014).

La cardiomiopatía dilatada (Sanbe, 2012) y la restrictiva, esta última como parte del espectro de la hipertrófica (Taranjit et al, 2009), con sustrato genético y alteraciones estructurales demostrables en la autopsia también se han asociado con muerte súbita cardíaca.

Mutaciones relevantes en las canalopatías

Para efectos de este trabajo debieron elegirse algunas de las variantes más frecuentes descritas en la literatura médica actualizada que afectan a la población americana, sobre todo latina, para ubicarnos en el contexto de la población costarricense. En los canales de sodio, en el gen SCN5A, una de las mutaciones más importantes es la S1103Y, en la cual ocurre un cambio de las siguientes bases nitrogenadas: TCC por TAC (Ilkhanoff et al, 2014); Ackerman et al, 2004). En los canales de potasio se decidió estudiar dos mutaciones del KCNQ1, con dos cambios puntuales de bases nitrogenadas, como se describirá en la metodología, pues se ha descrito su asociación a poblaciones hispánicas (Méndez-Giráldez et al, 2017; Kong et al, 2017).

El presente constituye un estudio piloto en Costa Rica, pues no existe literatura médica previa en la que se haya investigado este tipo de mutaciones en los genes que codifican los canales de sodio y potasio, asociados a muerte súbita en algún grupo poblacional costarricense.

Capítulo 2: Procedimientos y metodología

La presente se trata de una investigación descriptiva y retrospectiva sobre muertes súbitas cardíacas funcionales en personas menores de 30 años. Las muestras de Costa Rica se obtuvieron de las autopsias médico legales de las muertes súbitas cardíacas funcionales menores de 30 años acaecidas en el quinquenio entre 2010 y 2014 que por ley deben realizarse en el Departamento de Medicina Legal del Poder Judicial. Dichas muestras fueron obtenidas de forma anónima y la única información que se conoció fue el número de autopsia, el cual queda en los archivos de la investigación, junto con variables como sexo, edad y causa de muerte directa para cada caso

Diseño muestral

En el entendido de que a todas las muertes súbitas se les debe practicar autopsia médico legal en la Sección de Patología Forense del Departamento de Medicina Legal del Poder Judicial para el quinquenio en estudio, se trabajará con toda la población y no con una muestra.

Criterios de inclusión

- ✓ Autopsia médico legal realizada entre el 01 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2014).
- ✓ Muerte súbita cardíaca funcional.
- ✓ Menor o igual a 30 años de edad.
- ✓ Que los bloques parafinados estuvieran disponibles en el archivo de la Sección de Patología Forense.

Criterios de exclusión

- ✓ Muertes violentas.
- ✓ Muertes naturales no súbitas.
- ✓ Muertes mayores de 30 años.
- ✓ Que en algún caso no se encuentre el tejido almacenado (bloques, frasco de muestras) en los archivos de la Sección de Patología Forense.

Procedimiento

Con ayuda de la base de datos, las causas de muerte y los protocolos de autopsia de la Sección de Patología Forense, se seleccionaron las muertes súbitas cardíacas que ocurrieron entre el 01 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2014 en la Morgue Judicial del Departamento de Medicina Legal de Costa Rica en individuos con una edad menor a 30 años. Se abarcaron también las muertes súbitas del lactante, que por definición tienen autopsia blanca (autopsia sin hallazgos morfológicos que justifiquen una causa de muerte) (Molina, Dasí y Gisbert, 2004) y en las que se ha demostrado la presencia de canalopatías letales predominantemente en individuos afro americanos (Sarquella-Brugada et al, 2016; Cheng et al 2011; Plant et al 2006) pero también en familias blancas (Chen et al, 2002).

A continuación, se descartaron aquellos en los que se observó una anomalía estructural hipertrófica, valvular o coronaria macroscópica, se diagnosticó una aterosclerosis coronaria suficiente para justificar el deceso o tóxicos en sangre que por su sola presencia puedan provocar la muerte, como cocaína y sus metabolitos.

Se incluyeron únicamente aquellos decesos en que en la autopsia hubo hallazgos inespecíficos incapaces por sí mismos de justificar una causa de muerte, como un síndrome asfíctico patológico (es decir, no mecánico ni químico) o signos de fallo de bomba como congestión multivisceral, dilatación aguda de las cámaras derechas del corazón (cor pulmonale agudo) y edema pulmonar.

Seguidamente se tomaron niveles de los bloques parafinados del tejido miocárdico de los individuos escogidos (cuatro cortes de 4 a 5 micras), los cuales permanecieron anónimos durante todo el estudio.

Se extrajo el ADN del material genético utilizando un kit de extracción FFPP (para tejidos embebidos en parafina), con lo cual se obtuvo un volumen final aproximado de 30 a 35 microlitros y luego se procedió a cuantificarlo.

Se amplificaron las regiones de las mutaciones mediante reacción en cadena polimerasa (PCR-RFLP) previamente estandarizada en sangre total para funcionar en concentraciones de hasta 50 nanogramos por microlitro, en función de las principales mutaciones descritas para canalopatías; para este estudio, los genes SCN5A y KCN y sus variantes: SCN5A (S1103Y) y KCNQ1 (rs120074194: T-BbsI y A-TaqI)

SCN5A (S1103Y)

Cambio de TCC por TAC (S1103Y)

Primers:

F: GATGCATGGGCAGGGTCTGA

R: AATTCTGGTCCCAAACCTCTG

Amplicón: 487pb

Enzima de restricción: BseRI (37°C)

Interpretación digestión:

Wt: 2 bandas (323pb y 177pb)

Ho: 1 banda (487pb)

Hx: 3 bandas (487pb, 323pb y 177pb)

KCNQ1 (Rs 120074194 T>G)

Cambio de T por G (Rs 120074194)

Primers:

F: TCCTGGGTCCTGGTCCATTCTTGGT

R: TTTGTGGACAGAGGCCTGTGAGCGT

Amplicón: 596pb

Enzima de restricción: BbsI (37°C)

Interpretación digestión:

Wt: 1 banda (596pb)

Ho: 2 bandas (333pb y 263pb)

Hx: 3 bandas (596pb, 333pb, 263pb)

KCNQ1 (Rs 120074194 A>G)

Cambio de A por G (Rs 120074194)

Primers:

F: TCCTGGGTCCTGGTCCATTCTTGGT

R: TTTGTGGACAGAGGCCTGTGAGCGT

Amplicón: 596pb

Enzima de restricción: Taq1 (37°C)

Interpretación digestión:

Wt: 1 banda (596pb)

Ho: 2 bandas (338pb y 258pb)

Hx: 3 bandas (596pb, 338pb, 258pb)

Resultados esperados

Como se indicó previamente, este es un estudio piloto, en el cual se estudiaron únicamente tres mutaciones de las miles que se han relacionado entre las canalopatías y la muerte súbita, por lo que resulta una labor investigativa pionera en este campo que ha permanecido inexplorado en Costa Rica.

Por medio de la presente investigación se esperaba obtener la prevalencia de mutaciones de genes que codifican para las proteínas que forman parte de canales iónicos que de acuerdo con la literatura médica más actualizada, están involucrados en alteraciones arritmogénicas primarias capaces de producir una muerte súbita cardíaca funcional, es decir, con hallazgos de autopsia inespecíficos, la cual se ha señalado como aproximadamente entre un 3 y un 15% (Rubin y Strayer, 2012; Cann et al, 2016).

Es necesario señalar que actualmente en Costa Rica no existe literatura autóctona que determine la prevalencia de este tipo de trastornos en los casos de muerte súbita y menos aún se cuentan con procedimientos diagnósticos moleculares de rutina en las autopsias para confirmarlos, si existe la sospecha.

Estos resultados generan conocimiento epidemiológico y genético acerca de estas arritmias hereditarias en Costa Rica y su contribución a la muerte súbita, en personas menores de 30 años, que son las que incluye este estudio. Asimismo, establecen procedimientos diagnósticos moleculares en las autopsias médico legales (y si fuera el caso hospitalarias también) para confirmar estas mutaciones cuando se sospechen estos trastornos eléctricos primarios y de esta manera identificar familias portadoras de dichas mutaciones para una prevención primaria como el consejo genético, o secundaria como el seguimiento y tratamiento adecuado de este tipo de arritmias potencialmente letales.

También, se esperaría que este proyecto sirva como puente de colaboración entre el Departamento de Medicina Legal del Poder Judicial de Costa Rica y la Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica, para poder efectuar este tipo de pruebas moleculares para afinar el diagnóstico de las enfermedades arritmogénicas primarias mencionadas, así como de otros trastornos que requieran diagnóstico molecular en el futuro.

El proyecto contó con los recursos humanos, técnicos, materiales y financieros para ser llevado a cabo. Está inscrito como un proyecto en la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Costa Rica: “Análisis de mutaciones en los genes que codifican para proteínas cardíacas en tejidos de individuos diagnosticados con muerte súbita por el Departamento de Medicina Legal del Poder Judicial en Costa Rica. Período 2010-2014, código Pry01-825-2016, dentro del plazo correspondiente y contó con la colaboración de los Departamentos de Anatomía y Bioquímica de dicha casa de enseñanza para llevar a cabo las pruebas necesarias a través de sus laboratorios de Biología Molecular, los cuales están dotados de los equipos necesarios: reactivos y materiales para la extracción de ADN, termocicladores, baños maría, centrífugas, vórtex, refrigeradores y congeladores para el almacenaje de las muestras, cámaras de electroforesis, transiluminador ultravioleta, sistema de revelado para geles y recursos informáticos.

Consideraciones éticas

Se trata de una investigación realizada sobre muestras de tejidos de personas fallecidas, anonimizadas para efectos del proyecto, ante lo cual el Comité Ético Científico de la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Costa Rica en un trabajo previo similar titulado “Importancia del estudio histopatológico en la determinación de las causas de defunción de autopsias médico legales cuya manera de muerte se clasificó como natural” en el que también se utilizaron muestras parafinadas de tejido, se había pronunciado de la siguiente manera: “El proyecto no requiere la aprobación del Comité Ético Científico, ya que trabajará con tejidos de personas fallecidas y anonimizadas” (Vargas-Sanabria, 2013).

Análisis estadístico

Es importante recalcar que como a todas las muertes súbitas se les realiza autopsia médico legal según el decreto mencionado (SCIJ, 1987), se está trabajando con toda la población que falleció en este período en esas circunstancias, razón por la cual no hay que aplicar pruebas estadísticas con significancia, únicamente utilizar herramientas de estadística descriptiva para el análisis final de los resultados obtenidos.

Capítulo 3: Resultados

Se revisaron todas las autopsias médico legales practicadas entre el 01 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2014, que fueron un total de 15255 (ver cuadro 1)

Cuadro N° 1 Distribución de autopsias médico legales por año (2010-2014)

Año en estudio	Total de autopsias	Porcentaje
2010	3173	20,8
2011	3102	20,3
2012	3072	20,2
2013	2949	19,3
2014	2959	19,4
Total	15255	100

Fuente: Departamento de Medicina Legal, Poder Judicial, Costa Rica

De ellas se extrajeron todas aquellas que cumplieran con la definición de muerte súbita cardiaca funcional, es decir que tenían hallazgos indirectos de fallo del sistema cardiovascular y además una edad menor a 30 años, de acuerdo con los criterios de inclusión descritos. Se obtuvieron 119 casos que cumplieran con estas características, como se muestra en el cuadro número 2, en su distribución por año.

Cuadro N°2 Muertes súbitas cardiacas funcionales en menores de 30 años (2010-14)

Año	Número de muertes	Porcentaje
2010	25	21,0
2011	26	21,9
2012	24	20,2
2013	26	21,9
2014	18	15,0
Total	119	100

Fuente: Departamento de Medicina Legal, Poder Judicial, Costa Rica

Año 2010:

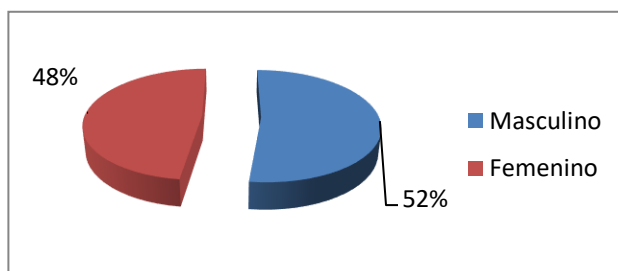
La distribución de casos por sexo y edad para el año 2010 se puede observar en los cuadros número 3 y 4 respectivamente, así como en los gráficos 1 y 2

Cuadro N° 3 Distribución por sexo de los casos en estudio del año 2010

Sexo	Número de casos	Porcentaje
Masculino	13	52 %
Femenino	12	48 %
Totales	25	100 %

Fuente: Departamento de Medicina Legal, Poder Judicial, Costa Rica

Gráfico N°1 Distribución por sexo de los casos en estudio del año 2010



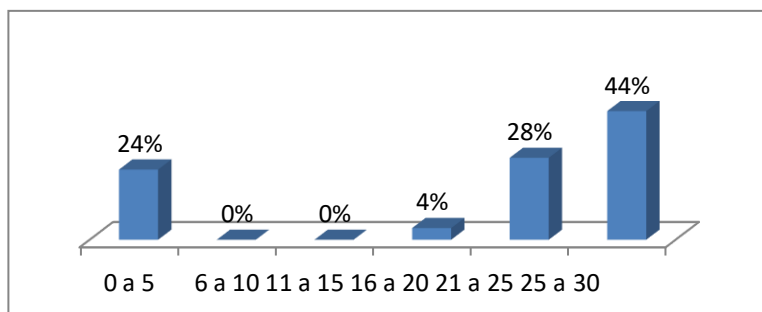
Fuente: cuadro N°3

Cuadro N° 4 Distribución etaria de los casos en estudio del año 2010

Edad en años	Número de casos	Porcentaje
0 a 5	6	24 %
6 a 10	0	0 %
11 a 15	0	0 %
16 a 20	1	4 %
21 a 25	7	28 %
26 a 30	11	44 %
Totales	25	100 %

Fuente: Departamento de Medicina Legal, Poder Judicial, Costa Rica

Gráfico N° 2 Distribución etaria porcentual de los casos en estudio del año 2010



Fuente: cuadro N°4

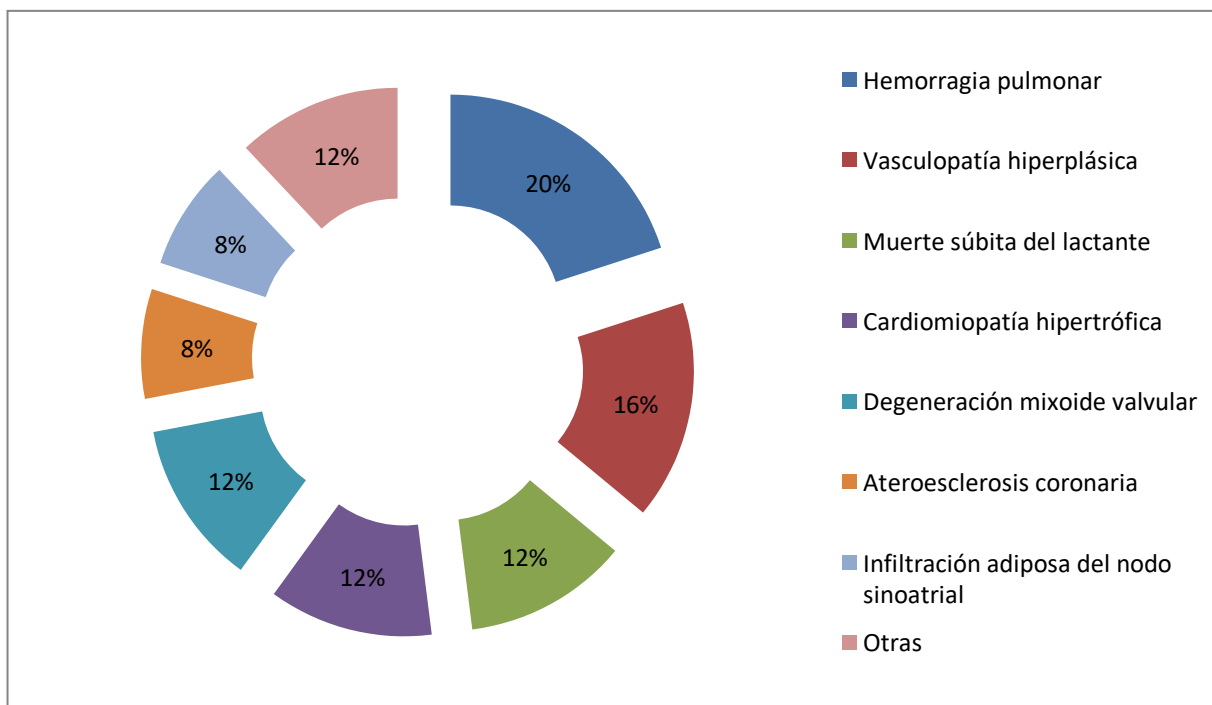
En cuanto a las causas de muerte predominó la hemorragia pulmonar, como se muestra en el cuadro número 5 y el gráfico número 3. En general, se trataron de causas de muerte con poco sustrato anatomopatológico, de ahí su inclusión como muertes súbitas cardíacas funcionales. En el apartado “otras” con un caso de cada una estaban las siguientes patologías: amiloidosis, inflamación linfocítica del nodo sinuatrial del sistema de conducción e infiltración adiposa del ventrículo derecho del corazón.

Cuadro N°5 Causas de muerte de los casos en estudio del año 2010

Causa de muerte	Número de casos	Porcentaje
Hemorragia pulmonar	5	20 %
Vasculopatía hiperplásica	4	16 %
Muerte súbita del lactante	3	12 %
Cardiomiopatía hipertrófica	3	12 %
Degeneración mixoide valvular	3	12 %
Ateroesclerosis coronaria	2	8 %
Infiltración adiposa del nodo sinuatrial	2	8 %
Otras	3	12 %
Totales	25	100 %

Fuente: Departamento de Medicina Legal, Poder Judicial, Costa Rica

Gráfico N° 3 Distribución porcentual de causas de muerte de los casos en estudio del año 2010



Fuente: cuadro N°5

Año 2011:

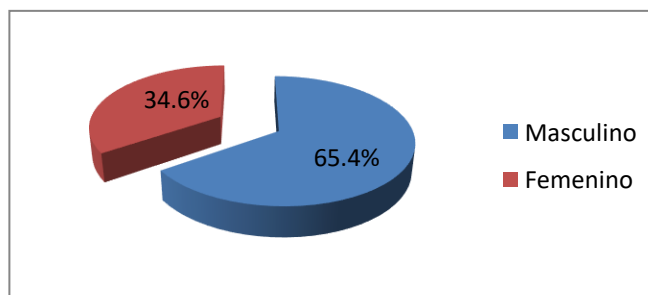
Los 26 casos encontrados en 2011 se distribuyen en sexo y edad tal y como lo muestran respectivamente los cuadros número 6 y 7 y los gráficos número 4 y 5.

Cuadro N° 6 Distribución por sexo de los casos en estudio del año 2011

Sexo	Número de casos	Porcentaje
Masculino	17	65,4 %
Femenino	9	34,6 %
Totales	26	100,0 %

Fuente: Departamento de Medicina Legal, Poder Judicial, Costa Rica

Gráfico N°4 Distribución por sexo de los casos en estudio del año 2011



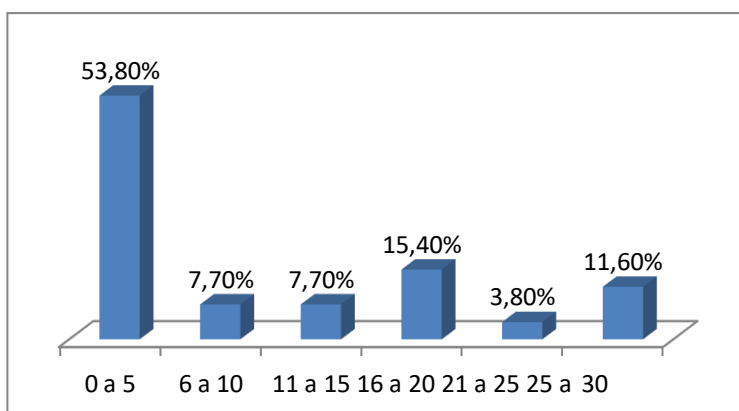
Fuente: cuadro N°6

Cuadro N° 7 Distribución etaria de los casos en estudio del año 2011

Edad en años	Número de casos	Porcentaje
0 a 5	14	53,8 %
6 a 10	2	7,7 %
11 a 15	2	7,7 %
16 a 20	4	15,4 %
21 a 25	1	3,8 %
26 a 30	3	11,6 %
Totales	26	100,0 %

Fuente: Departamento de Medicina Legal, Poder Judicial, Costa Rica

Gráfico N° 5 Distribución etaria porcentual de los casos en estudio del año 2011



Fuente: cuadro N°7

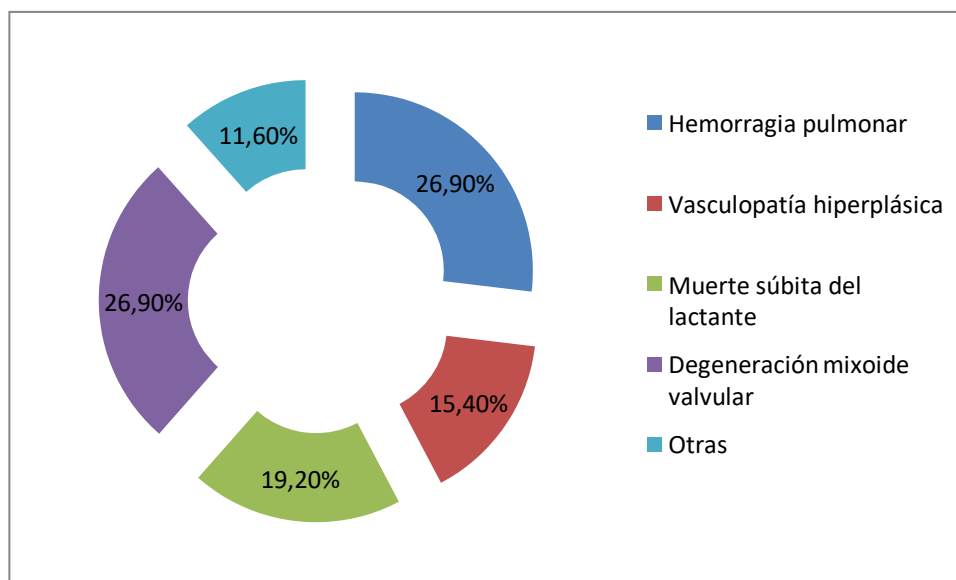
Con respecto a las causas de muerte, se observa en el cuadro número 8 y en el gráfico número 6 la distribución obtenida, con predominio de hemorragia pulmonar igual que en el año 2010, pero también de la degeneración mixoide valvular. En el apartado otras se pueden mencionar la aterosclerosis coronaria, la cardiomiopatía hipertrófica y la estenosis mitral, con un caso de cada una.

Cuadro N°8 Causas de muerte de los casos en estudio del año 2011

Causa de muerte	Número de casos	Porcentaje
Hemorragia pulmonar	7	26,9 %
Vasculopatía hiperplásica	4	15,4 %
Muerte súbita del lactante	5	19,2 %
Degeneración mixoide valvular	7	26,9 %
Otras	3	11,6 %
Totales	26	100,0 %

Fuente: Departamento de Medicina Legal, Poder Judicial, Costa Rica

Gráfico N° 6 Distribución porcentual de causas de muerte de los casos en estudio del año 2010



Fuente: cuadro N°8

Año 2012:

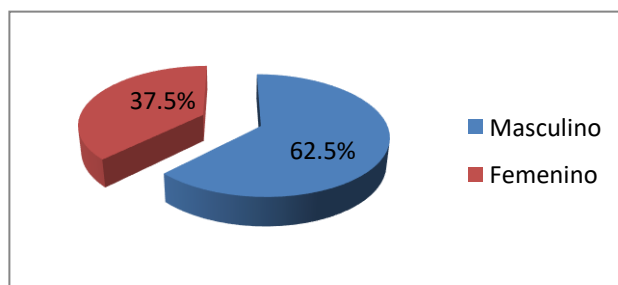
En el estudio del año 2012 se obtuvieron 24 casos que cumplían con los criterios de inclusión en este estudio. Su distribución por sexo y edad se puede observar en los cuadros 9 y 10 y los gráficos número 7 y 8, respectivamente.

Cuadro N° 9 Distribución por sexo de los casos en estudio del año 2012

Sexo	Número de casos	Porcentaje
Masculino	15	62,5 %
Femenino	9	37,5 %
Totales	24	100 %

Fuente: Departamento de Medicina Legal, Poder Judicial, Costa Rica

Gráfico N°7 Distribución por sexo de los casos en estudio del año 2012



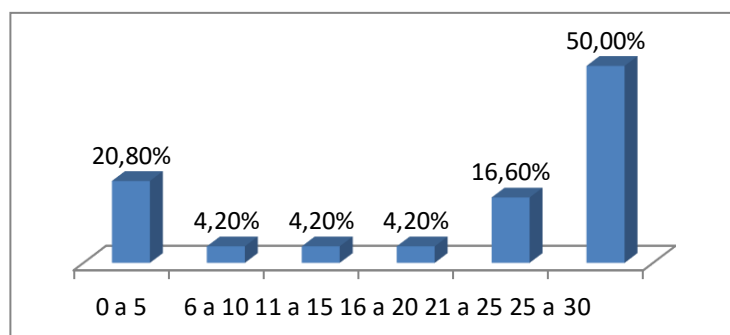
Fuente: cuadro N°9

Cuadro N° 10 Distribución etaria de los casos en estudio del año 2012

Edad en años	Número de casos	Porcentaje
0 a 5	5	20,8 %
6 a 10	1	4,2 %
11 a 15	1	4,2 %
16 a 20	1	4,2 %
21 a 25	4	16,6 %
26 a 30	12	50,0 %
Totales	24	100 %

Fuente: Departamento de Medicina Legal, Poder Judicial, Costa Rica

Gráfico N° 8 Distribución etaria porcentual de los casos en estudio del año 2012



Fuente: cuadro N°10

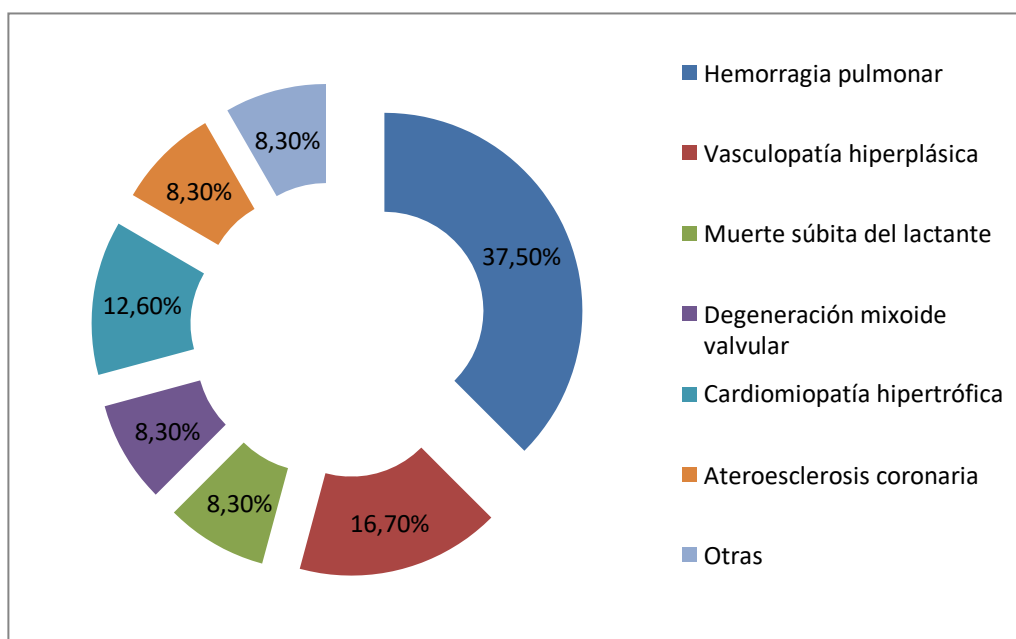
Con respecto a las causas de muerte sigue predominando la hemorragia pulmonar como se puede observar en el cuadro 11 y en el gráfico 9. Dentro de las causas de muerte con menor frecuencia, agrupadas dentro de la categoría “otras” se presentó un puente miocárdico y una infiltración linfocítica del nodo atrioventricular.

Cuadro N°11 Causas de muerte de los casos en estudio del año 2012

Causa de muerte	Número de casos	Porcentaje
Hemorragia pulmonar	9	37,5 %
Vasculopatía hiperplásica	4	16,7 %
Muerte súbita del lactante	2	8,3 %
Degeneración mixoide valvular	2	8,3 %
Cardiomiopatía hipertrófica	3	12,6 %
Ateroesclerosis coronaria	2	8,3 %
Otras	2	8,3 %
Totales	24	100,0 %

Fuente: Departamento de Medicina Legal, Poder Judicial, Costa Rica

Gráfico N° 9 Distribución porcentual de causas de muerte de los casos en estudio del año 2012



Fuente: cuadro N°11

Año 2013

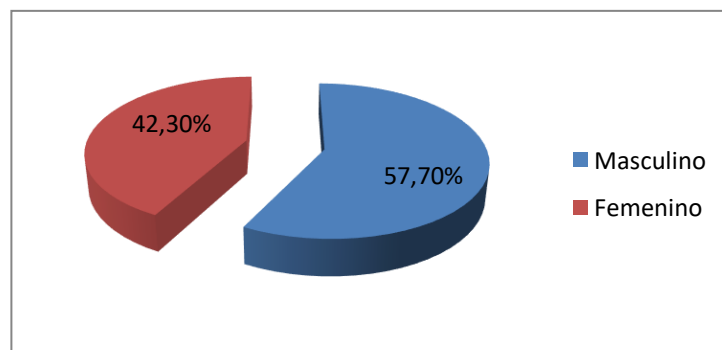
Para el año 2013 se obtuvieron 26 casos que cumplían con los criterios de inclusión para este trabajo. En los cuadros número 12 y 13 y en los gráficos número 10 y 11 se puede ver la distribución por sexo y edad, tanto absoluta como porcentual.

Cuadro N° 12 Distribución por sexo de los casos en estudio del año 2013

Sexo	Número de casos	Porcentaje
Masculino	15	57,7 %
Femenino	11	42,3 %
Totales	26	100 %

Fuente: Departamento de Medicina Legal, Poder Judicial, Costa Rica

Gráfico N°10 Distribución por sexo de los casos en estudio del año 2013



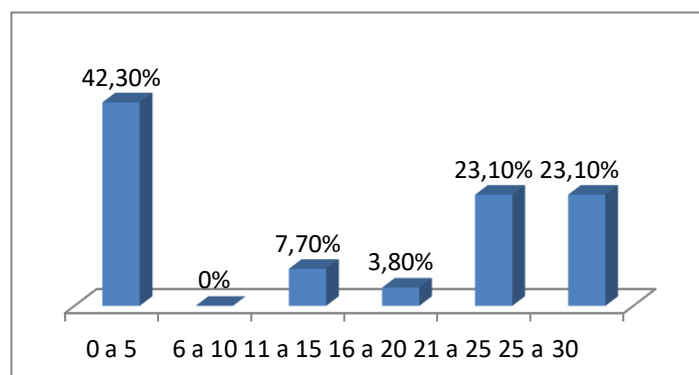
Fuente: cuadro N°12

Cuadro N° 13 Distribución etaria de los casos en estudio del año 2013

Edad en años	Número de casos	Porcentaje
0 a 5	11	42,3 %
6 a 10	0	0 %
11 a 15	2	7,7 %
16 a 20	1	3,8 %
21 a 25	6	23,1 %
26 a 30	6	23,1 %
Totales	26	100,0 %

Fuente: Departamento de Medicina Legal, Poder Judicial, Costa Rica

Gráfico N° 11 Distribución etaria porcentual de los casos en estudio del año 2013



Fuente: cuadro N°13

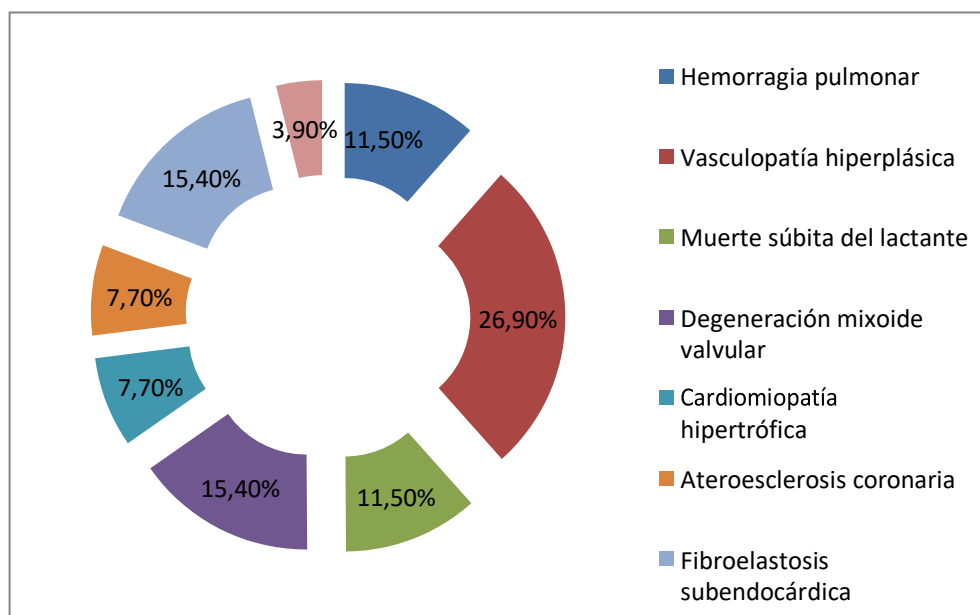
Con respecto a las causas de muerte se evidenció que en este año, a diferencia de los anteriores, la principal muerte súbita cardiaca funcional se dio por vasculopatía hiperplásica con 7 casos. El resto de la distribución se puede observar en el cuadro número 14 y el gráfico número 12.

Cuadro N°14 Causas de muerte de los casos en estudio del año 2013

Causa de muerte	Número de casos	Porcentaje
Hemorragia pulmonar	3	11,5 %
Vasculopatía hiperplásica	7	26,9 %
Muerte súbita del lactante	3	11,5 %
Degeneración mixoide valvular	4	15,4 %
Cardiomiopatía hipertrófica	2	7,7 %
Ateroesclerosis coronaria	2	7,7 %
Fibroelastosis subendocárdica	4	15,4 %
Miocardopatía alcohólica	1	3,9 %
Totales	26	100,0 %

Fuente: Departamento de Medicina Legal, Poder Judicial, Costa Rica

Gráfico N° 12 Distribución porcentual de causas de muerte de los casos en estudio del año 2013



Fuente: cuadro N°14

Año 2014

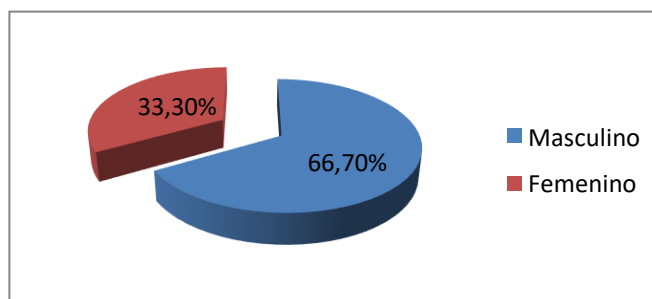
En las autopsias médico legales efectuadas en 2014 se encontraron únicamente 18 casos, cuya distribución por sexo y edad se puede observar en los cuadros número 15 y 16 y en los gráficos número 13 y 14

Cuadro N° 15 Distribución por sexo de los casos en estudio del año 2014

Sexo	Número de casos	Porcentaje
Masculino	12	66,7 %
Femenino	6	33,3 %
Totales	18	100 %

Fuente: Departamento de Medicina Legal, Poder Judicial, Costa Rica

Gráfico N°13 Distribución por sexo de los casos en estudio del año 2014



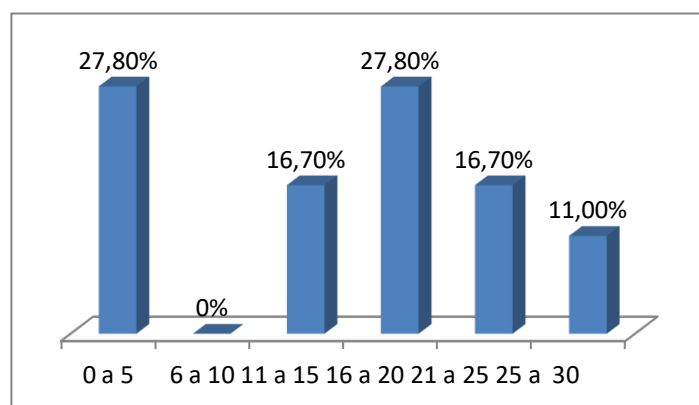
Fuente: cuadro N°15

Cuadro N° 16 Distribución etaria de los casos en estudio del año 2014

Edad en años	Número de casos	Porcentaje
0 a 5	5	27,8 %
6 a 10	0	0 %
11 a 15	3	16,7 %
16 a 20	5	27,8 %
21 a 25	3	16,7 %
26 a 30	2	11,0 %
Totales	18	100 %

Fuente: Departamento de Medicina Legal, Poder Judicial, Costa Rica

Gráfico N° 14 Distribución etaria porcentual de los casos en estudio del año 2014



Fuente: cuadro N°16

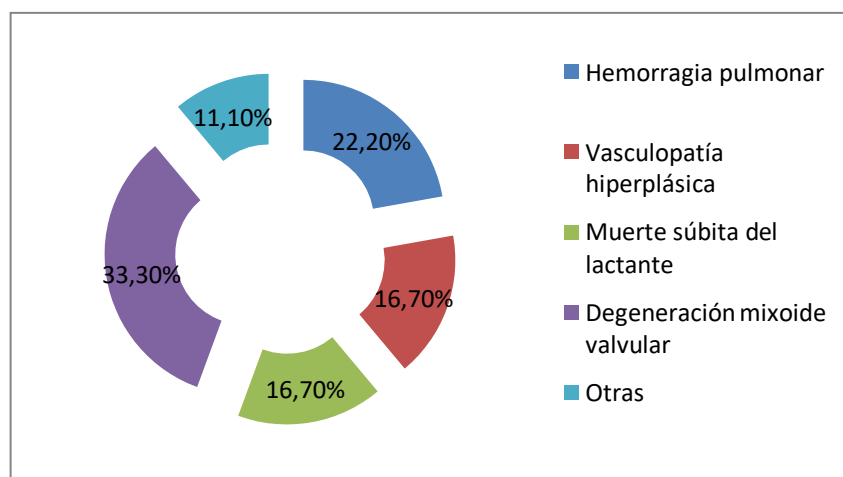
En cuanto a las causas de muerte, se observó que en el 2014 predominaron los casos de degeneración mixoide de las válvulas del corazón, como se muestra en el cuadro número 17 y en el gráfico número 15. En el apartado “otras” se agruparon dos casos de cardiopatía por obesidad e infiltración adiposa del ventrículo derecho.

Cuadro N°17 Causas de muerte de los casos en estudio del año 2014

Causa de muerte	Número de casos	Porcentaje
Hemorragia pulmonar	4	22,2 %
Vasculopatía hiperplásica	3	16,7 %
Muerte súbita del lactante	3	16,7 %
Degeneración mixoide valvular	6	33,3 %
Otras	2	11,1 %
Totales	18	100,0 %

Fuente: Departamento de Medicina Legal, Poder Judicial, Costa Rica

Gráfico N° 15 Distribución porcentual de causas de muerte de los casos en estudio del año 2014



Fuente: cuadro N°17

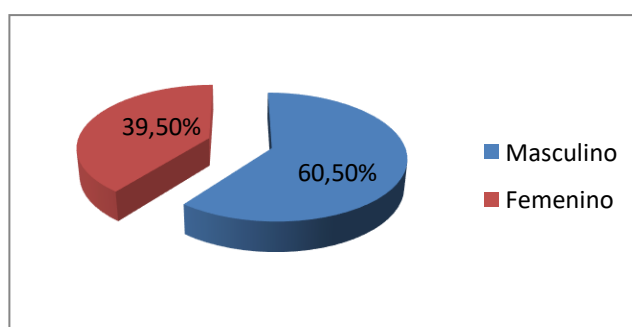
Finalmente, agrupando todos los casos obtenidos en el período de 5 años estudiado, se pueden obtener las siguientes distribuciones por sexo y edad, como se observa a continuación en los cuadros número 18 y 19 y en los gráficos número 16 y 17.

Cuadro N° 18 Distribución por sexo del total de casos en estudio

Sexo	Número de casos	Porcentaje
Masculino	72	60,5 %
Femenino	47	39,5 %
Totales	119	100,0 %

Fuente: Departamento de Medicina Legal, Poder Judicial, Costa Rica

Gráfico N°16 Distribución por sexo del total de casos en estudio



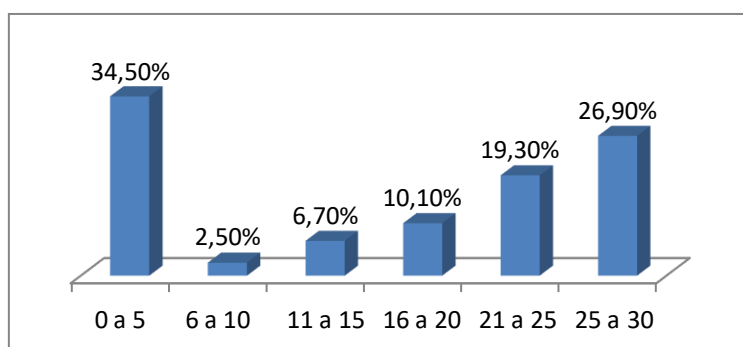
Fuente: cuadro N°18

Cuadro N° 19 Distribución etaria de la totalidad de casos en estudio

Edad en años	Número de casos	Porcentaje
0 a 5	41	34,5 %
6 a 10	3	2,5 %
11 a 15	8	6,7 %
16 a 20	12	10,1 %
21 a 25	23	19,3 %
26 a 30	32	26,9 %
Totales	119	100 %

Fuente: Departamento de Medicina Legal, Poder Judicial, Costa Rica

Gráfico N° 17 Distribución etaria porcentual de la totalidad de casos en estudio



Fuente: cuadro N°19

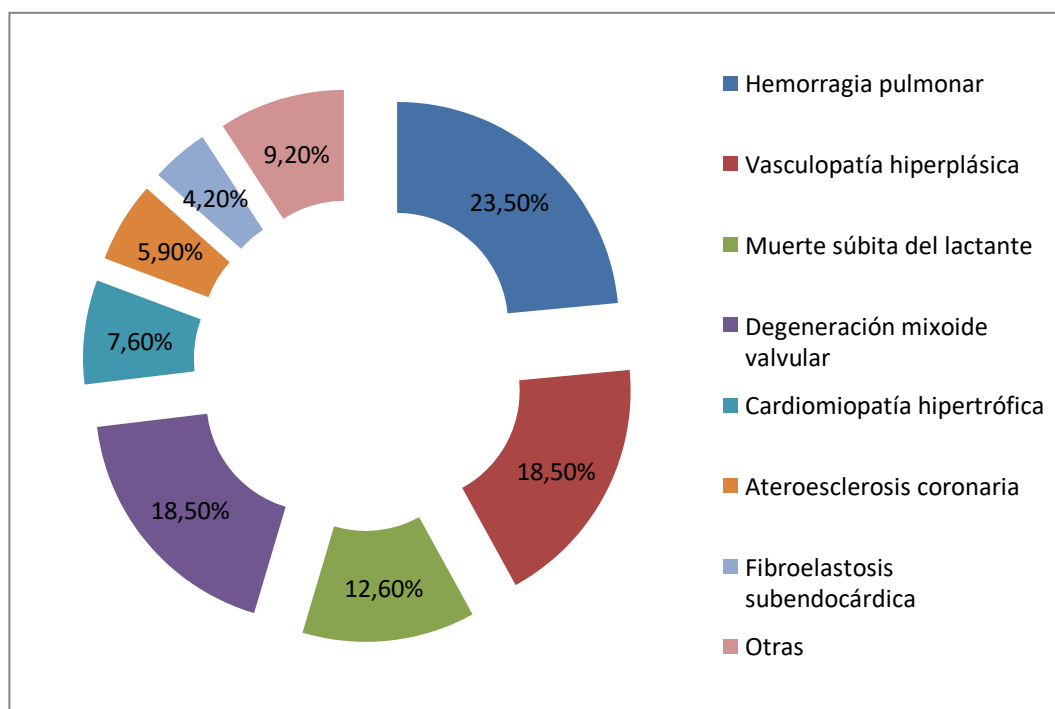
En lo que respecta a la totalidad de las causas de muerte, se obtuvo que la principal fue la hemorragia pulmonar con 28 casos de los 119, seguida de la degeneración mixoide valvular y la vasculopatía hiperplásica con 22 casos cada una, englobando estas tres primeras más del 60 % del grupo estudiado. Esto se refleja en el cuadro número 20 y en el gráfico número 18. En cuanto al rubro “otras” en dicho cuadro destacan la infiltración linfocítica de los nodos del sistema de conducción cardiaca, la infiltración adiposa del ventrículo derecho o del nodo sinoatrial, con dos casos de cada una y el puente miocárdico, la miocardiopatía alcohólica, por obesidad, la estenosis mitral o la amiloidosis del sistema de conducción, con un caso de cada una de estas patologías.

Cuadro N° 20 Causas de muerte de la totalidad de casos estudiados

Causa de muerte	Número de casos	Porcentaje
Hemorragia pulmonar	28	23,5 %
Vasculopatía hiperplásica	22	18,5 %
Muerte súbita del lactante	15	12,6 %
Degeneración mixoide valvular	22	18,5 %
Cardiomiopatía hipertrófica	9	7,6 %
Ateroesclerosis coronaria	7	5,9 %
Fibroelastosis subendocárdica	5	4,2 %
Otras	11	9,2 %
Totales	119	100,0 %

Fuente: Departamento de Medicina Legal, Poder Judicial, Costa Rica

Gráfico N° 18 Distribución porcentual de causas de muerte de todos los casos en estudio



Fuente: cuadro N°20

Con respecto a la extracción de ADN se pudo extraer suficiente material genético del tejido parafinado de cada uno de los casos mencionados y a todos se les estudió por posibles mutaciones de los genes en estudio y todos los casos estudiados resultaron sin mutaciones. Los detalles pueden revisarse en el anexo número 1 al final del trabajo donde se incluyen todos los resultados con las cifras en detalle.

Se debe recordar que al estar reglamentado en Costa Rica que a todas las muertes súbitas se les debe practicar autopsia médico legal y con más razón a personas jóvenes, adolescentes o niños, nos encontramos ante la totalidad de la población de muertes súbitas cardíacas funcionales en menores de 30 años y no ante una muestra.

Capítulo 4: Discusión

Del análisis de todas las muertes súbitas cardíacas funcionales ocurridas en Costa Rica entre el 01 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2014 a las que se les practicó autopsia médico legal –en teoría debió haber sido a todas pues así lo establece la ley- se desprende que hubo un predominio masculino, en una proporción 3 a 2 con respecto al sexo femenino y que dentro del grupo etario estudiado (menores de 30 años) hubo un claro predominio de los quinquenios 0 a 5 años y 26 a 30 años, que juntos agrupaban más del 61 % de los casos. Interanualmente tampoco hubo variaciones significativas en cuanto a distribución por sexo, edad o causa de muerte: el grupo final de estudio reflejaba en buena medida lo que sucedió año con año con respecto a las muertes súbitas cardíacas funcionales en Costa Rica.

Para encontrar respuestas al por qué de las distribuciones previamente mencionadas se debe asociar esta distribución con las causas de muerte encontradas.

En los primeros años de vida, más específicamente en el primer año de vida ocurren muertes súbitas por demás inexplicables, representadas en los casos de síndrome de muerte súbita del lactante (Horne, 2019), en los cuales la autopsia es blanca o negativa, es decir, no tiene hallazgos que justifiquen una causa de muerte (Campuzano et al, 2018) e incluso podría tratarse de muertes violentas como asfixias mecánicas (Vargas, 2012).

Asimismo, durante los primeros años de vida se presentan con más frecuencia las hemorragias pulmonares espontáneas (Susaria y Fan, 2007) que fue la principal causa de muerte súbita cardíaca funcional encontrada en los casos seleccionados para el estudio. Pero el lector podría preguntarse ¿por qué una hemorragia pulmonar se puede considerar una muerte súbita cardíaca? La respuesta radica en la fisiopatología, hay que recordar que cuando el corazón sufre un fallo de bomba agudo, como el que ocurre en las arritmias por mutaciones congénitas que se estudiaron en este trabajo, hay una repercusión directa sobre la circulación pulmonar y puede producirse una insuficiencia cardíaca aguda, con edema y con hemorragia pulmonar (Jonckheer, Slabbynck y Spapen, 2017) por el paso de glóbulos rojos a los alvéolos en vista de la estasis y congestión del sistema circulatorio y su avidez por llevar

oxígeno a los tejidos. Sin embargo, otra de las causas de hemorragia pulmonar espontánea es la etiología viral (von Ranke et al, 2013) y en la mayoría de centros médicos de nuestro país las pruebas moleculares para enfermedades infecciosas no están disponibles, por lo que muchas veces se emite un comentario en la autopsia en el que se explica que se trata de un sangrado en los pulmones probablemente causado por un virus, sin poder llegar al agente etiológico exacto que causó esta patología.

Si se entra a analizar el resto de causas de muerte que se obtuvieron en el grupo en estudio se observa que se trata de hallazgos inespecíficos (Hudzik et al, 2018) que muchas veces están presentes en otras autopsias que tienen una causa de muerte mucho más evidente (Vargas, 2013), incluso en aquellas cuya etiología médico legal no es natural, como los homicidios, los suicidios y cualquier tipo de accidente. Por ejemplo, la vasculopatía hiperplásica, que se entiende como un engrosamiento de las paredes de los pequeños vasos intramiocárdicos (Moulson et al, 2018) es una entidad poco definida (Zack et al, 2014) pero que se considera causa de muerte por exclusión de casos que no tienen ningún otro hallazgo anatomopatológico o toxicológico significativo que justifique la muerte (Farkasová et al, 2018; García de Roux y Axiotis, 2015).

Así con el resto de las entidades que se incluyeron en el estudio: la fibroelastosis subendocárdica (Pastor-Quirante et al, 2015) y la degeneración mixoide valvular (Desai y Amonkar, 2015) se trata de entidades en las que hay alteración del tejido conectivo. En la primera, una capa de tejido conectivo por debajo del endocardio es capaz de producir alteraciones arritmogénicas que pueden desembocar e incluso debutar como una muerte súbita cardíaca (Takahashi et al, 2008); y en la segunda, defectos estructurales de las válvulas cardíacas hacen que las mismas sean incompetentes y provoquen una insuficiencia cardíaca aguda que puede presentarse sin más como una muerte súbita cardíaca funcional (Althunayyan, 2018).

Por aparte deben mencionarse las muertes ocurridas por aterosclerosis coronaria que se incluyeron en el estudio a pesar de que inicialmente se dijo que no se iban a incluir por ser un hallazgo morfológico significativo en las muertes súbitas de esta naturaleza. Sin embargo, los casos que se seleccionaron tenía la particularidad de que se trataba de personas muy jóvenes –menores de 30 años- (Lippi, Favalaro y Sanchis-Gomar, 2018) que no tenían una historia familiar de alguna alteración genética del metabolismo de los lípidos, como una hipercolesterolemia familiar (Florentin et al, 2018), y que en la descripción de las arterias coronarias a lo sumo tenían placas –como la mayoría de la población después de la adolescencia- (Karavanaki et al, 2018) que no causaban obstrucciones significativas de dichas arterias ni mucho menos una trombosis, por lo que se consideraron como causas de exclusión ante la falta de otros hallazgos más contundentes.

Debe recordarse que en todas las entidades anteriores el médico forense para establecer que se trató de una muerte natural, originada en cualquiera de las patologías descritas con antelación, tuvo que efectuar un cuadro integral de hallazgos de autopsia y no sólo con un diagnóstico histopatológico o morfológico encontrado puso la causa de muerte (Vargas, 2013). Es decir, para que haya podido poner una vasculopatía hiperplásica, por ejemplo, como causa de muerte, era condición sine qua non que hubiera otras manifestaciones cardiovasculares asociadas como insuficiencia cardíaca (congestión pasiva crónica en hígado, macrófagos con hemosiderina en pulmón y / congestión multivisceral por ejemplo) (Kumar et al, 2010) que le indicaban que hubo un fallo agudo o subagudo de la bomba cardíaca.

En otras causas de muerte misceláneas encontradas en los casos en estudio destacan enfermedades infiltrativas del sistema de conducción del corazón, como infiltración linfocítica o adiposa (Pabon et al, 2018) de alguno de los nodos o amiloidosis (Terkelsen et al, 2018), por ejemplo. Esto refuerza la importancia de examinar al microscopio los puntos clave del sistema eléctrico del corazón, por su gran sensibilidad y capacidad de producir arritmias súbitas que lleven a la muerte en pocos segundos, al igual que lo harían las mutaciones que estudiamos para este trabajo (Skinner et al, 2019). No obstante, diagnósticos como “infiltración linfocítica del nodo sinoatrial” dejan abierta la interrogante de si se trató de una etiología

infecciosa viral (Frustaci et al, 2016) o incluso autoinmune, pues no es una entidad nosológica propiamente dicha.

Finalmente, es necesario acotar que en todos los casos incluidos en el grupo en estudio se logró tomar muestras de tejido cardíaco y se logró extraer material genético suficiente para efectuar el estudio de las mutaciones señaladas (Gielda y Rigg, 2017) como las más frecuentes en nuestro medio capaces de producir una arritmia letal que debute con muerte súbita cardíaca funcional, como se señaló previamente.

Llamó la atención que no se encontró en ningún caso de los 119 analizados la presencia de las mutaciones específicas que se buscaron con respecto a los canales de sodio y de potasio, lo que hace surgir la interrogante del por qué de este fenómeno, lo cual debe tener una interpretación cautelosa (Nunn et al, 2016).

En primer lugar es imposible que en la población costarricense no exista prevalencia de patologías arritmogénicas congénitas letales, sin embargo una buena razón para que los decesos por esta causa no se consideren muertes súbitas es que gracias al sistema de salud costarricense, que es uno de los mejores del mundo en cuanto a cobertura, acceso y atención especializada (Householder et al, 2019), se logren detectar estos casos con síntomas menores y los mantenga en tratamiento, o bien que si fallecen, los allegados ya sepan que es portador de una alteración congénita de este tipo y sea posible que el médico tratante lo certifique sin pasar por la morgue judicial, pues por las definiciones y normativa expuestas al principio ya no se consideraría una muerte súbita.

Por otra parte, cabe preguntarse también si la población costarricense que sufre muerte súbita cardíaca funcional tiene otras mutaciones diferentes de las estudiadas, pues las que se descartaron son tres muy específicas, que si bien son las más prevalentes en las descripciones de la literatura médica consultada, evidentemente no son las únicas (Arce, 2017).

Los genes estudiados han sido señalados dentro de los principales polimorfismos utilizados como predictores de muerte súbita cardíaca (Tamariz et al; Senfeld et al;

Yang et al; Zhou et al, 2019), pero las poblaciones analizadas en estos estudios científicos no necesariamente comparten la ascendencia genética de la población costarricense, pues se han hecho en lugares como Europa, Asia, Oceanía y Norteamérica (Tamariz et al; Chen et al; Marcondes et al, 2019). Entonces, resta investigar otra serie de polimorfismos, menos prevalentes en los estudios mundiales, pero probablemente presentes en la población de Costa Rica, siguiendo estudios en hispanos o latinos que señalan la presencia de mutaciones en NOS1Ap y ATP1B1 por ejemplo (Méndez-Giraldez et al, 2017). Inclusive, lo ideal para este estudio hubiera sido incluir un panel mucho más extenso de polimorfismos (Dehgani-Samani et al; Monroe et al, 2019) para tratar de detectar algún caso de este tipo, pero por la limitación de recursos esto no fue posible.

Sin embargo, de acuerdo con lo anterior, este trabajo puede servir de base para que investigadores a futuro, que sospechen la presencia de otra mutación en esta población, o que quieran secuenciar zonas específicas del ADN en búsqueda de alteraciones en los genes que codifican para estos canales iónicos responsables del correcto inotropismo cardíaco puedan utilizar el material genético que se ha conservado bajo las condiciones adecuadas (Mak et al, 2019).

Asimismo, la Universidad de Costa Rica, mediante los recursos que posee para investigación y la práctica en general de la biología molecular aplicada, puede ya sea mediante convenios o venta de servicios a futuro, colaborar con otras instituciones públicas o privadas que deseen realizar a pacientes vivos o a material de autopsia estas mismas pruebas o pruebas similares en aras de indagar una alteración genética específica, incluso autóctona o bien para el simple hecho de utilizar la biología molecular en detección de mutaciones en casos de cáncer para el adecuado tratamiento personalizado o incluso para detectar agentes etiológicos infecciosos que sean difíciles de visualizar o demostrar por técnicas habituales.

Capítulo 5: Conclusiones

Las muertes súbitas cardíacas funcionales en personas menores de 30 años representan un pequeñísimo porcentaje de los fallecidos a los que se les practicó autopsia médico legal en el período en estudio.

Predominó el sexo masculino en las muertes súbitas cardíacas funcionales en personas menores de 30 años en Costa Rica para el quinquenio estudiado.

Las muertes súbitas cardíacas funcionales se presentaron con más frecuencia en los extremos del grupo etario en estudio, a saber: menores de 5 años y en la década de 20 a 30 años de edad.

En los niños menores de un año la causa de muerte que predominó fue el síndrome de muerte súbita del lactante, que no tiene hallazgos de autopsia concluyentes que justifiquen una causa de muerte.

En el grupo de 0 a 5 años la principal causa de muerte responsable de los decesos en muerte súbita cardíaca funcional fue la hemorragia pulmonar espontánea, la cual muchas veces hace sospechar de una etiología viral, pero la Sección de Patología Forense del Poder Judicial costarricense no cuenta en este momento con la capacidad de efectuar por sí misma pruebas moleculares que confirmen esa sospecha, por lo que este estudio puede servir para informar a autoridades de dicho poder de la República acerca de la disposición de la Universidad de Costa Rica en colaborar activamente con herramientas diagnósticas de utilidad en sus autopsias.

Las causas de muerte anotadas para estos decesos súbitos cardíacos funcionales son causas de muerte de exclusión, es decir, son hallazgos que muchas veces se pueden encontrar en otras autopsias y que por sí mismas rara vez justifican la muerte, como la degeneración mixoide valvular, la vasculopatía hiperplásica y la misma hemorragia pulmonar. Por lo anterior o bien hay que indagar qué las desencadenó, como en la mencionada hemorragia pulmonar que puede ser de origen cardiovascular, o bien se debe considerar un diagnóstico molecular como el que se planteó en este trabajo y fue la base de la suposición de que dichas autopsias podían enmascarar una arritmia

cardíaca letal.

Las mutaciones estudiadas de genes que codifican proteínas que forman parte de canales iónicos que participan en la adecuada generación del impulso cardíaco y cuya alteración congénita puede desencadenar arritmias letales -de acuerdo con la literatura médica actual con una proporción nada despreciable en las poblaciones del hemisferio occidental- no estaban presentes en ninguno de los casos de muerte súbita cardíaca funcional que ocurrieron en Costa Rica entre los años 2010 y 2014, en el entendido de que todas las muertes súbitas deben ir por ley a la Morgue Judicial.

Los polimorfismos estudiados son solamente dos de los más prevalentes de los múltiples que se han descrito en la literatura mundial, cuyos estudios se han realizado en su mayoría en poblaciones diferentes a la etnia costarricense como asiáticos, europeos y norteamericanos.

Existen pocos estudios de polimorfismos genéticos asociados con muerte súbita cardíaca en poblaciones latinas o hispanas, por lo que este estudio es pionero en descartar la presencia de las mutaciones estudiadas.

Se sugiere la posibilidad de utilizar este material genético que ha sido extraído y adecuadamente preservado de cada uno de estos casos para efectuar investigaciones futuras en las que se estudie alguna otra mutación que genere arritmias letales que se sospeche pueda prevalecer en Costa Rica, o bien para secuenciar determinados genes sospechosos y describir nuevas mutaciones que contribuyan a entender mejor estos síndromes y brindarles la atención médica adecuada y oportuna.

En autopsias ya sea médico legales u hospitalarias, en las que haya poco o ningún hallazgo morfológico capaz de sustentar realmente una causa de muerte y en la que se sospeche la presencia de una mutación capaz de generar una arritmia letal por hallazgos indirectos durante el procedimiento, es posible enviar material genético de la misma para el análisis en los laboratorios de la Universidad de Costa Rica bajo los procedimientos descritos en este trabajo para confirmar o descartar dicha mutación.

Asimismo, queda abierta la puerta de colaboración de la Universidad de Costa Rica con otras instituciones estatales como el Poder Judicial o la Caja Costarricense del Seguro Social que requieran una prueba molecular de este tipo, siempre amparados a la legislación vigente en materia de material biológico y cooperación interinstitucional.

Bibliografía

Ackerman MJ. (2005) Genotype-phenotype relationships in congenital long QT syndrome. *J Electrocardiol*; 28:64-68

Ackerman MJ et al (2004) Spectrum and prevalence of cardiac sodium channel variants among black, White, Asian and Hispanic individuals: implications for arrhythmogenic susceptibility and Brugada/long QT syndrome genetic testing. *Hearth Rythm* 1 (5): 600-7

Althunayyan A, Petersen SE, Lloyd G, Bhattacharyya S (2018) Mitral valve prolapse. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 1080/14779072.2019.1553619

Antzelevitch C (2006) Brugada syndrome. *Pacin Clin Electrophysiol*; 29:1130-59

Araya Vargas J (2017) Canalopatías en muerte súbita: relevancia clínica de la autopsia molecular. *Revista Medicina Legal de Costa Rica*, volumen 34, número 1.

Arking DE, Sotoodehnia N (2012) The Genetics of Sudden Cardiac Death. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 13: 223-239

Behere SP y Weindling SN (2015) Inherited arrhythmias: the cardiac channelopathies. *AnnalsofPediatricCardiology* Vol 8 Issue3.

Bjerregaard, P, Gussak, I (2005) Short QT syndrome. *Ann Non invasive Electrocardiol*; 10:436-40

Borchert, B et al (2010) The left and right ventricle of a patient with a R723G mutation of the beta-myosin heavy chain and severe hypertrophic cardiomyopathy show no differences in the expresión of myosin mRNA. *Cardiology Journal*. Vol. 17, No 5 pp 518-522.

Brenner et al (2014) Familial hypertrophic cardiomyopathy: functional variance among individual cardiomyocytes as a trigger of FHC-phenotype development.

Frontiers in Physiology. Vol 5. Article 392.

Campuzano O et al (2018) Molecular autopsy in a cohort of infants died suddenly at rest. *Forensic Sci Int Genet* 37:54-63

Cann F et al (2016) Phenotype-driven molecular autopsy for sudden cardiac death. *Clin Genet* 2016.

Chen C et al (2019) Brugada syndrome SCN5A mutation sex exhibits more pronounced electrophysiological defects and more severe prognosis: A meta-analysis. *Clin Genet* 10-1111/cge.13552

Chen CJ et al (2019) Impact of ancestral differences and reassessment of the classification of previously reported pathogenic variants in patients with Brugada syndrome in the genomic era: A SADS-TW BrS registry. *Front Genet* 9:680

Chen S et al (2002) SNP S1103Y in the cardiac sodium channel gene SCN5A is associated with cardiac arrhythmias and sudden death in a White family. *J Med Genet* 39:913-915

Cheng J, et al (2011) The common African American polymorphism SCN5A- S1103Y interacts with mutation SCN5A-R680H to increase late Na current. *Physiol Genomics* 43: 461-466

Cruz E, Hernández M, Borja B. (2005) Muerte súbita en atletas jóvenes. Trabajo de revisión. *Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva*. Vol. XIX, Núm. 3 103-115. Recuperado el 13 de julio del 2007 de <http://www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-2005/ti053c.pdf>

De Teresa E, Adamuz M. (2005) Muerte súbita en el deporte. *Revista Científica en Medicina del Deporte*. N° 1. Recuperado el 13 de julio del 2007 de <http://www.juntadeandalucia.es/turismocomercioydeporte/publicaciones/12748.pdf>

Dehghani-Samani A, Madreseh-Ghahfarokhi S y Dehghani-Samani A (2019) Mutation of voltage-gate ionic channels and risk of severe cardiac arrhythmias. *Acta Cardiol Sin* 35(2):99-110

Desai HM, Amonkar GP (2015) Idiopathic mitral valve prolapse with tricuspid, aortic and pulmonary valve involvement: an autopsy case report. *Indian J Pathol Microbiol.* 58(2):217-9.

Dettmeyer R (2011) *Forensic Hsitopathology Fundamentals and Perspectives*. Springer-Verlag.

Di Maio V y Di Maio D (2001) *Forensic Pathology*. Second edition. CRC Press.

Futterman LG, Myerburg R (1998) Sudden death in athletes: an update. *Sports Med* 26:335

Farkasová Iannaccone S et al (2018) Sudden death due to cystic tumor of the atrioventricular node and fibromuscular dysplasia involving branches of the coronary arteries. *Am J Forensic Med Pathol* 39(1): 46-49

Florentin M, Kostapanos MS, Elisaf MS, Liberopoulos EN (2018) Prevalence, identification and scouting for familiar hypercholesterolaemia including registries. *Curr Pharm Des* 24(31): 3605-3615.

Frustaci A, Petrosilo N, Ippolito G, Chimenti C (2016) Transitory vantricular tachycardia associated with influenza A infection on cardiac conduction tissue. *Infection.* 44(3): 353-6.

Garcia RA, deRoux SJ, Axiotis CA (2015) Isolated fibromuscular dysplasia of the coronary ostium: a rare cause of sudden death. Case report and review of the literatura. *Cardiovasc Pathol.* 24(5):327-31

George, AL (2013) Molecular and genetic basis of sudden cardiac death. *J Clin Invest.* 2013;123(1): 75-83

Gielda L, Rigg S (2017) Extraction of amplifiable DNA from embalmed human cadaver tissue. BMC Res Notes 10(1): 737

Gómez O (2003) Salud Pública y Políticas Nacionales de Salud en Costa Rica. Primera Edición. Editorial Universidad Estatal a Distancia (UNED)

Horne RSC (2019) Sudden infant death síndrome: current perspectives. Intern Med J 49 (4): 433-438

Householder M, Solano-López AL, Muñoz-Rojas D, Rivera SM (2019) Reviving human research in Costa Rica. Ethics Hum Res. 41(1):32-40

Hudzik B, Hudzik M, Lekston A, Gasior M (2018). Sudden unexplained cardiac deaths in Young adults: a call for multidisciplinary approach. Acta Cardiol. 73(1): 7-12

Hukuri HV et al (2001). Sudden death due to cardiac arrhythmias. N Engl J Med 345:1473

Ilkhanoff L, et al (2014). A common SCN5A variant is associated with PR Interval and atrial fibrillation among African Americans. J Cardiovasc Electrophysiol 25 (11) 1150-7

Instituto Nacional de Estadística y Censos (2016), Total de Defunciones según Causa de Muerte, recuperado el 13 de abril de 2017 de <http://www.inec.go.cr/poblacion/defunciones>

Jonckheer J, Slabbynck H, Spapen H (2017) Diffuse alveolar haemorrhage with predominant upper lobe involvement associated with congestive heart failure: a case series. J Thorac Dis 9(10): 3956-3960

Karavanaki K et al (2018) Carotid intima media thickness and associations with serum osteoprotegerin and s-RANKL in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus with increased risk for endothelial dysfunction. J Pediatr

Endocrinol Metab 31(11): 1169-1177.

Kittleson MD, Meurs, KM y Harris SP (2015) The genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy in cats and humans. *Journal of Veterinary Cardiology* (2015) 17, S53-S73

Knight B (1999) *Medicina Forense de Simpson*. Segunda edición. Editorial el Manual Moderno.

Kong T et al (2017) Ethnic differences in genetic ion channelopathies associated with sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis. *Ann Clin Lab Sci*. 2017 47 (4):481-490

Kraft, T et al (2013) Familial hypertrophic cardiomyopathy: functional effects of myosin mutation R723G in cardiomyocytes. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 57: 13-22.

Kumar V, Abbas A, Fausto N, Aster J (2010) *Robbins y Cotran: Patología estructural y funcional*. Octava Edición. Elsevier Saunders

Lehman, SE et al (2007). Inherited arrhythmias: a National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases workshop consensus report about the diagnosis, phenotyping, molecular mechanisms, and therapeutic approaches for primary cardiomyopathies of gene mutations affecting ion channel function. *Circulation* 116:2325-45

Liberthson RR (1996) Sudden death from cardiac causes in children and young adults. *N Engl J Med* 334:1039

Lieve KVV, Wilde AAM (2015) Inherited ion channel diseases: a brief review. *Europace* 17, ii1-ii6

Lippi G, Favaloro EJ, Sanchis-Gomar F (2018) Sudden cardiac and noncardiac death in sports: epidemiology, causes, pathogenesis and prevention. *Semin*

Thromb Hemost 44(8): 780-786

Mak CM et al (2019) Sudden arrhythmia death syndrome in Young victims: a five year retrospective review and two-year prospective molecular autopsy study by next-generation sequencing and clinical evaluation of their first-degree relatives. Hong Kong Med J. 25(1): 21-9

Marcondes L et al (2018) Long QT molecular autopsy in sudden unexplained death in the Young (1-40 years old): Lessons learnt from an eight year experience in New Zealand. PLoSOne 13(4): e0196078

Maron BJ (2002) Hypertrophic cardiomyopathy. JAMA 287:1308.

Martins AS et al (2015) In vivo Analysis of Troponin C Knock-In (AV8) Mice. Evidence that TNNC1 Is a Hypertrophic Cardiomyopathy Susceptibility Gene. Circ Cardiovasc Genet. October 2015.

Méndez-Giráldez R et al (2017) GWAS of the electrocardiographic QT Interval in hispanic/latinos generalizes previously identified loci and identifies population-specific signals. Sci Rep 7(1): 17075

Mohamed, U et al (2007) Molecular and electrophysiological bases of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. J Cardiovasc Electrophysiol; 18:791-97

Molina P, Dasí C, Gisbert M (2004) La autopsia blanca. Revista Española de Patología. Vol 27 (1)

Monroe et al (2018) Postmortem genetic testing for cardiac ion channelopathies in stillbirths. Circ Genom Precis Med 11(1):e001817

Moulson N, Kelly J, Iqbal MB, Saw J (2018) Histopathology of coronary fibromuscular dysplasia causing spontaneous coronary artery dissection. JACC Cardiovasc Interv. 11(9): 909-910.

Nunn LM et al (2016) Diagnostic yield of molecular autopsy in patients with sudden arrhythmic death syndrome using targeted exome sequencing. *Europace* 18(6): 888-96.

Ojala M et al (2016) Mutation-Specific Phenotypes in hiPSC-Derived Cardiomyocytes Carrying Either Myosin-Binding Protein C or α -Tropomyosin Mutation for Hypertrophic Cardiomyopathy. *Stem Cells International*. Volume 2016.

Pabon MA, Manocha K, Cheung JW, Lo JC (2018) Linking arrhythmias and adipocytes: insights, mechanisms, and future directions. *Front Physiol* 9: 1752

Pastor Quirante FA et al (2015) Unexpected autopsy findings after sudden cardiac death: cardiovascular myxoedema and endocardial fibroelastosis. *Int J Cardiol*. 182:281-3

Patitó J. et al (2003) *Tratado de Medicina Legal y Elementos de Patología Forense*. Editorial Quórum.

Plant LD et al (2006) A common cardiac sodium channel variant associated with sudden infant death in African Americans, SCN5A S1103Y. *J Clin Invest* 116:430-435

Real Academia Española (2017), *Diccionario de la Lengua Española* en línea. Recuperado de <http://dle.rae.es/srv/fetch?id=YXS6Vqp> el 14 de abril de 2017

Richardson P, et al (1996) Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 93:841, 1996.

Roberts R (2002) Genética molecular de las miocardiopatías. *Rev Esp Cardiol* 55(3):292-302

- Roberts R (2006) Genomics and cardiac arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 47:9
- Roberts, R, Sigwart, U (2001) New concepts in hypertrophic cardiomyopathies. Parts I and Parts II. *Circulation* 104:2113, 2249.
- Robyns T et al (2015) Targeted capture sequencing in a large LQTS family reveals a new pathogenic mutation c.2038delG in KCNH2 initially missed due to allelic dropout. *Acta Cardiol* 70(6): 747-749
- Roma-Rodrigues, C, Fernandes, AR (2014) Genetics of hypertrophic cardiomyopathy: advances and pitfalls in molecular diagnosis and therapy. *The Application of Clinical Genetics*, 2014:7
- Rubin R, Strayer DS (2012) Rubin Patología: Fundamentos Clinicopatológicos en Medicina. Sexta Edición. Wolters Kluwer
- Sanbe, A (2013) Pathophysiological and Pharmacological Research in Cardiology. Dilated Cardiomyopathy: A disease of the myocardium. *Biol. Pharm. Bull.* 36 (1) 18-22
- Sarkozy A, Brugada P (2005) Sudden cardiac death and inherited arrhythmia syndromes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 16:S8
- Sarquella-Brugada, G et al (2016) Sudden infant death syndrome caused by cardiac arrhythmias: only a matter of genes encoding ion channels *Int J Legal Med* 130:415-420
- Saukko P, Knight B. (2004) Knight's Forensic Pathology. Third edition. Arnold.
- Scheaff MT, Hopster DJ (2005) post Mortem Technique Handbook. Second Edition. Springer-Verlag
- Seidman, JG, Seidman, C (2001). The genetic basis for cardiomyopathy: from mutation identification to mechanistic paradigms. *Cell* 104:557

Senfeld F et al (2019) Experimentals models of Brugada syndrome. *Int J Mol Sci.* 20 (9) Apr 29

Sistema Costarricense de Información Jurídica (1987) Reglamento de Autopsias Médico Legales y Hospitalarias. Recuperado el 13 de abril de 2017 de http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=53986&nValor3=59001&strTipM=TC

Skinner JR, Winbo A, Abrams D, Vohra J, Wilde AA (2019) Channelopathies that lead to sudden cardiac death: clinical and genetic aspects. *Heart Lung Circ* 28(1): 22-30.

Susarla SC, Fan LL. (2007) Diffuse alveolar hemorrhage syndromes in children. *Curr Opin Pediatr* 19(3):314-20

Takahashi S, Kanetake J, Moriya Y, Funayama M (2008) Sudden infant death from dilated cardiomyopathy with endocardial fibroelastosis. *Leg Med (Tokyo)* 10 (5): 277-80

Tamariz L, et al (2019) Usefulness of single nucleotide polymorphisms as a predictors of sudden cardiac death. *Am J Cardiol* S0002-9149 (19) 30320-0

Taranjit SR et al (2009) Genetic clinical profile on Indian patients of idiopathic restrictive cardiomyopathy with and without hypertrophy. *Mol Cell Biochem* 331: 187-192

Terkelsen AJ et al (2018) Neurogenic autonomic dysfunction in primary amyloidosis. *Ugeskr Laeger.* 180(14)

Tripathi, S et al (2011) Unequal allelic expression of wild-type and mutated myosin in familial hypertrophic cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol* 106:1041- 1055

Valerio M, Reyes A, Escobar L. (1998) Estudio sobre muerte súbita en deportistas 1985-1995. Revista Costarricense de Medicina Legal. 1998. Vol. 15 (1)

Van Norstrand DW et al (2008) Over-Representation of the Pro-Arrhythmic, Sudden Death Predisposing Sodium Channel Polymorphism, S1103Y, in a Population-Based Cohort of African American Sudden Infant Death Syndrome. Heart Rhythm 5(5):712-715

Vargas-Alvarado E (1999). Medicina Legal. Segunda edición. Editorial Trillas. México D. F. México.

Vargas M y Flores G. (2007) Hernia diafragmática postraumática latente, como causa de muerte súbita en un adulto mayor. Acta Médica Costarricense. 49 (4): 219-22.

Vargas M, Flores G. (2006) Hemoperitoneo agudo espontáneo por ruptura de várices intraabdominales en un paciente con cirrosis hepática. Acta Médica Costarricense. 48 (3): 139-41.

Vargas M, Valerio M. (2007) Arteritis de Takayasu de evolución fulminante en una paciente pediátrica. Acta Médica Costarricense. 49 (3):163-6.

Vargas-Sanabria M (2009) Muerte súbita de origen neuropatológico I Parte. Revista Medicina Legal de Costa Rica. Vol 26(1)

Vargas-Sanabria M (2009) Muerte súbita de origen neuropatológico II Parte. Revista Medicina Legal de Costa Rica. Vol 26(2)

Vargas-Sanabria M (2012) Muertes por agresión infantil en Costa Rica entre los años 2003 y 2011. Revista Medicina Legal de Costa Rica 29(2)

Vargas-Sanabria M (2013) Importancia del estudio histopatológico en la determinación de las causas de defunción de autopsias médico legales cuya manera de muerte se clasificó como natural. Trabajo Final de Graduación

sometido a la Comisión del Programa de Estudios de Postgrado en Anatomía Patológica para optar al grado de Especialista. Ciudad Universitaria Rodrigo Facio Brenes

Vatta M, Spoonamore KG (2015) Use of genetic testing to identify sudden cardiac death syndromes. *Trends Cardiovasc Med* 25(8): 738-48

Villanueva Cañadas E (2004). Gisbert Calabuig Medicina Legal y Toxicología. Sexta Edición. Elsevier

Von Ranke FM, Zanetti G, Hochegger B, Marchiori E (2013). Infectious diseases causing diffuse alveolar hemorrhage in immunocompetent patients: a state-of-the-art review. *Lung* 191 (1): 9-18

Yang Q et al (2019) Identifications of rare variants in cardiac sodium channel $\beta 4$ -subunit gene SCN4B associated with ventricular tachycardia. *Mol Genet Genomics* 10.1007/s00438-019-01567-7

Zack F et al (2014) Fibromuscular dysplasia of cardiac conduction system arteries in traumatic and nonnatural sudden death victims aged 0 to 40 years: a histological análisis of 100 cases. *Cardiovasc Pathol* 23(1):12-6

Zhou X et al (2019) Investigating the complex arrhythmic phenotype caused by the gain of function mutation KCNQ1-G229D. *Front Physiol* 10:259

Anexos

Anexo número 1:

Cuadro N° 21: Resultados de la extracción de ADN y de las mutaciones
estudiadas para cada caso

Muestra	Ácido nucleico	Unidades	260/280	260/230	KCNH2 (rs794728455)	SCN5A (S1103Y)	KCNQ1 (rs120074194)
MN-111-14	200,10	ng/μl	1,65	0,44	wt	wt	wt
MN-110-14	386,7	ng/μl	1,75	1,63	wt	wt	wt
MN-109-14	130,5	ng/μl	1,49	0,88	wt	wt	wt
MN-108-14	260,5	ng/μl	1,66	0,50	wt	wt	wt
MN-107-14	215,6	ng/μl	1,75	0,90	wt	wt	wt
MN-106-14	70,6	ng/μl	1,61	0,50	wt	wt	wt
MN-105-14	79,5	ng/μl	1,72	0,60	wt	wt	wt
MN-104-14	350,6	ng/μl	1,82	0,20	wt	wt	wt
MN-103-14	100,5	ng/μl	1,60	0,25	wt	wt	wt
MN-102-14	200,6	ng/μl	1,77	0,46	wt	wt	wt
MN-101-14	50,6	ng/μl	1,53	0,45	wt	wt	wt
MN-100-14	88,9	ng/μl	1,66	0,31	wt	wt	wt
MN-099-14	189,0	ng/μl	1,66	0,78	wt	wt	wt
MN-098-14	91,6	ng/μl	1,64	0,20	wt	wt	wt
MN-097-14	131,5	ng/μl	1,72	0,39	wt	wt	wt
MN-096-14	76,9	ng/μl	1,83	0,15	wt	wt	wt
MN-095-14	60,8	ng/μl	1,59	0,25	wt	wt	wt
MN-094-14	110,5	ng/μl	1,88	0,89	wt	wt	wt
MN-093-13	56,9	ng/μl	1,75	0,05	wt	wt	wt
MN-092-13	268,6	ng/μl	1,90	1,40	wt	wt	wt

MN-091-13	46,8	ng/μl	1,70	0,30	wt	wt	wt
MN-090-13	32,4	ng/μl	1,70	0,07	wt	wt	wt
MN-089-13	100,5	ng/μl	1,80	0,15	wt	wt	wt
MN-088-13	77,6	ng/μl	1,70	0,17	wt	wt	wt
MN-086-13	19,6	ng/μl	1,53	0,40	wt	wt	wt
MN-085-13	36,5	ng/μl	1,33	0,35	wt	wt	wt
MN-084-13	105,5	ng/μl	1,67	0,15	wt	wt	wt
MN-083-13	240,6	ng/μl	1,75	0,82	wt	wt	wt
MN-082-13	245,6	ng/μl	1,78	0,35	wt	wt	wt
MN-081-13	65,9	ng/μl	1,57	0,29	wt	wt	wt
MN-080-13	258,5	ng/μl	1,75	1,37	wt	wt	wt
MN-078-13	170,8	ng/μl	1,79	0,25	wt	wt	wt
MN-077-13	105,9	ng/μl	1,93	0,90	wt	wt	wt
MN-076-13	123,5	ng/μl	1,80	0,60	wt	wt	wt
MN-075-13	76,0	ng/μl	1,30	0,10	wt	wt	wt
MN-074-13	68,0	ng/μl	1,60	0,15	wt	wt	wt
MN-073-13	89,0	ng/μl	1,69	0,19	wt	wt	wt
MN-072-13	181,9	ng/μl	1,30	0,20	wt	wt	wt
MN-071-13	75,6	ng/μl	1,60	1,30	wt	wt	wt
MN-070-13	138,6	ng/μl	1,50	0,30	wt	wt	wt
MN-069-13	62,0	ng/μl	1,70	0,10	wt	wt	wt
MN-068-13	384,3	ng/μl	1,80	1,60	wt	wt	wt
MN-067-13	125,6	ng/μl	1,40	0,90	wt	wt	wt
MN-066-13	280,6	ng/μl	1,65	0,40	wt	wt	wt
MN-065-12	236,9	ng/μl	1,75	0,90	wt	wt	wt
MN-064-12	70,3	ng/μl	1,62	0,13	wt	wt	wt
MN-	79,0	ng/μl	1,75	0,25	wt	wt	wt

063-12							
MN-062-12	383,6	ng/μl	1,80	1,22	wt	wt	wt
MN-061-12	108,2	ng/μl	1,50	0,30	wt	wt	wt
MN-060-12	200,5	ng/μl	1,80	0,50	wt	wt	wt
MN-059-12	51,0	ng/μl	1,60	0,40	wt	wt	wt
MN-058-12	88,0	ng/μl	1,70	0,40	wt	wt	wt
MN-057-12	189,5	ng/μl	1,65	0,75	wt	wt	wt
MN-056-12	92,5	ng/μl	1,63	0,20	wt	wt	wt
MN-055-12	136,5	ng/μl	1,80	0,30	wt	wt	wt
MN-054-12	76,2	ng/μl	1,84	0,20	wt	wt	wt
MN-053-12	60,0	ng/μl	1,70	0,30	wt	wt	wt
MN-051-12	46,3	ng/μl	1,78	0,06	wt	wt	wt
MN-050-12	253,6	ng/μl	1,80	1,43	wt	wt	wt
MN-049-12	46,3	ng/μl	1,80	0,20	wt	wt	wt
MN-048-12	32,1	ng/μl	1,70	0,08	wt	wt	wt
MN-047-12	100,9	ng/μl	1,80	0,50	wt	wt	wt
MN-046-12	79,5	ng/μl	1,70	0,19	wt	wt	wt
MN-045-12	19,5	ng/μl	1,50	0,09	wt	wt	wt
MN-044-12	19,6	ng/μl	1,40	0,40	wt	wt	wt
MN-043-12	35,3	ng/μl	1,39	0,52	wt	wt	wt
MN-042-12	100,6	ng/μl	1,69	0,18	wt	wt	wt
MN-041-12	245,6	ng/μl	1,75	0,84	wt	wt	wt
MN-053-11	245,0	ng/μl	1,80	0,40	wt	wt	wt
MN-052-11	64,0	ng/μl	1,50	1,30	wt	wt	wt
MN-051-11	65,0	ng/μl	1,70	1,30	wt	wt	wt
MN-050-11	256,0	ng/μl	1,75	1,40	wt	wt	wt
MN-049-11	196,0	ng/μl	1,70	1,50	wt	wt	wt

MN-048-11	169,5	ng/μl	1,80	0,30	wt	wt	wt
MN-047-11	100,6	ng/μl	1,98	0,90	wt	wt	wt
MN-046-11	200,6	ng/μl	1,96	2,30	wt	wt	wt
MN-045-11	69,5	ng/μl	1,8	0,80	wt	wt	wt
MN-044-11	99,5	ng/μl	1,7	0,90	wt	wt	wt
MN-043-11	122,8	ng/μl	1,78	0,52	wt	wt	wt
MN-042-11	75,1	ng/μl	1,33	0,11	wt	wt	wt
MN-040-11	88,3	ng/μl	1,65	0,18	wt	wt	wt
MN-039-11	180,1	ng/μl	1,28	0,29	wt	wt	wt
MN-038-11	74,8	ng/μl	1,58	0,16	wt	wt	wt
MN-037-11	137,6	ng/μl	1,78	0,28	wt	wt	wt
MN-036-11	61,5	ng/μl	1,66	0,13	wt	wt	wt
MN-035-11	385,5	ng/μl	1,75	1,62	wt	wt	wt
MN-034-11	128,3	ng/μl	1,50	0,89	wt	wt	wt
MN-033-11	279,5	ng/μl	1,63	0,41	wt	wt	wt
MN-032-11	235,4	ng/μl	1,72	0,92	wt	wt	wt
MN-031-11	69,2	ng/μl	1,60	0,12	wt	wt	wt
MN-030-11	78,6	ng/μl	1,70	0,22	wt	wt	wt
MN-029-11	382,9	ng/μl	1,80	1,22	wt	wt	wt
MN-028-11	109,2	ng/μl	1,60	0,27	wt	wt	wt
MN-027-11	202,8	ng/μl	1,77	0,45	wt	wt	wt
MN-026-10	52,9	ng/μl	1,53	0,41	wt	wt	wt
MN-025-10	89,1	ng/μl	1,66	0,31	wt	wt	wt
MN-024-10	188,0	ng/μl	1,66	0,74	wt	wt	wt
MN-023-10	91,3	ng/μl	1,64	0,19	wt	wt	wt
MN-022-10	130,3	ng/μl	1,72	0,29	wt	wt	wt
MN-	75,3	ng/μl	1,83	0,13	wt	wt	wt

021-10							
MN-020-10	59,8	ng/μl	1,60	0,20	wt	wt	wt
MN-019-10	108,2	ng/μl	1,89	0,80	wt	wt	wt
MN-018-10	45,0	ng/μl	1,77	0,07	wt	wt	wt
MN-017-10	262,3	ng/μl	1,80	1,40	wt	wt	wt
MN-016-10	45,1	ng/μl	1,70	0,30	wt	wt	wt
MN-015-10	33,1	ng/μl	1,69	0,07	wt	wt	wt
MN-014-10	101,6	ng/μl	1,78	0,15	wt	wt	wt
MN-013-10	78,3	ng/μl	1,68	0,18	wt	wt	wt
MN-012-10	18,2	ng/μl	1,49	0,10	wt	wt	wt
MN-011-10	18,7	ng/μl	1,53	0,37	wt	wt	wt
MN-010-10	36,4	ng/μl	1,39	0,32	wt	wt	wt
MN-009-10	102,0	ng/μl	1,66	0,17	wt	wt	wt
MN-008-10	241,2	ng/μl	1,74	0,81	wt	wt	wt
MN-007-10	244,5	ng/μl	1,79	0,34	wt	wt	wt
MN-006-10	63,1	ng/μl	1,66	1,29	wt	wt	wt
MN-005-10	256,0	ng/μl	1,75	1,37	wt	wt	wt
MN-004-10	195,0	ng/μl	1,62	1,49	wt	wt	wt
MN-003-10	168,2	ng/μl	1,76	0,24	wt	wt	wt
MN-002-10	104,7	ng/μl	1,92	0,81	wt	wt	wt